

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
30
Vol.

№ 2, 2023



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 30, №2, 2023

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. 30, #2, 2023

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель журнала — содействие развитию фундаментальных и научно-практических медицинских исследований в области медико-биологических наук, клинической медицины и профилактической медицины, а также ознакомление широкой врачебной аудитории с инновационными медицинскими технологиями. Целевая аудитория включает медицинских ученых и практиков, специалистов в области управления здравоохранения, студентов и аспирантов медицинских специальностей, врачей-ординаторов. Каждый выпуск посвящен нескольким областям медицинской науки, включая специальности: Акушерство и гинекология; Оториноларингология; Внутренние болезни; Кардиология; Педиатрия; Дерматовенерология; Неврология; Онкология, лучевая терапия; Лучевая диагностика; Стоматология; Хирургия; Анестезиология и реаниматология; Сердечно-сосудистая хирургия; Об-

щественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Патологическая анатомия; Патологическая физиология; Судебная медицина; Фармакология, Клиническая фармакология.

Особенное внимание уделяется региональным особенностям диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал открыт для сотрудничества с российскими специалистами и специалистами ближнего и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки и Америки. Редакция принимает статьи на английском и русском языке. Лучшие по мнению редакционной коллегии русскоязычные статьи переводятся на английский язык. Статьи, поступившие в редакцию на английском языке, публикуются в сопровождении русскоязычных метаданных.

РЕДАКЦИЯ

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).

Заместитель главного редактора

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).

Заведующий редакцией

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

Специалист по этике научных публикаций

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 (Краснодар, Россия).

Специалист по медицинской статистике (биостатистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук; доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального; доцент кафедры нормальной физиологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия).

Ответственный секретарь

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Клиническая медицина

Алексеева Татьяна Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой института медицинского образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Неврология];

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом патологии наружного, среднего и внутреннего уха федерального государственного бюджетного учреждения

«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Оториноларингология];

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора, директор института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федера-

ции (Москва, Россия) [Акушерство и гинекология; Онкология, лучевая терапия];

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) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология; хирургия];

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия) [Кардиология];

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) [Анестезиология и реаниматология];

Малявская Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия) [Педиатрия];

Мурашкин Николай Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии федерального государственного

автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматоневрология; Педиатрия];

Попов Вадим Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

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) [Лучевая диагностика];

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) [Внутренние болезни; Кардиология];

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) [Педиатрия];

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко, профессор кафедры 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) (Scopus Author ID, SPIN-код РИНЦ, ORCID ID, Researcher ID, PubMed) [Хирургия]

Профилактическая медицина

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения; Кардиология];

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук,

академик Академии наук Грузии, почетный профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Клиническая иммунология, аллергология]

Медико-биологические науки

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) [Патологическая физиология; Биохимия];

Воронина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки, отличник здравоохранения, заведующая лабораторией психофармакологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва, Россия) [Фармакология, клиническая фармакология];

Зефиров Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Россия) [Патологическая физиология; Физиология человека и животных];

Надеев Александр Петрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государст-

венный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Новосибирск, Россия) [Патологическая анатомия];

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) [Судебная медицина];

Иностранные члены редакционной коллегии

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии 2 Самаркандского государственного медицинского университета (Самарканд, Узбекистан);

Бизунок Наталья Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии Учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

Фридрих Диль — профессор, заведующий лабораторией кафедры экотрофологии Фульдского университета прикладных наук (Фульда, Германия);

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

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый Торакальный ответственный дежурный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC, Medical University of South Carolina (Калифорния, США);

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

Джорджо Вальтер Каноника — доктор медицинских наук, профессор больницы Университета исследований заболеваний

респираторной системы «Humanitas» (Рощано-Милан, Италия);

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

Ризаев Жасур Алимджанович — доктор медицинских наук, профессор, ректор, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Самаркандского государственного медицинского университета;

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси, ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь);

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

Щетле Филипп Бастиян — профессор, директор института Ortho Health (Мюнхен, Германия);

Шомуродов Кахрамон Эркинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, проректор по научной работе и инновациям Ташкентского государственного стоматологического института (Ташкент, Узбекистан).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубан-

ский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии, оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия) [Оториноларингология];

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии факуль-

тета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской реабилитации факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия) [Внутренние болезни];

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) [Стоматология; Паталогическая физиология];

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Хирургия];

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) [Неврология];

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Внутренние болезни; Кардиология];

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

Кузовлев Артем Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», руководитель научно-исследовательского института общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, Россия) [Анестезиология и реаниматология];

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) [Акушерство и гинекология];

Ломоносов Константин Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова университетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им.

И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

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» Федерального медико-биологического агентства (Москва, Россия) [Урология и андрология];

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) [Урология и андрология];

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Акушерство и гинекология];

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) [Лучевая диагностика; Акушерство и гинекология];

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лор-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Оториноларингология];

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии и хирургических технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» 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) [Хирургия];

Теплюк Наталия Павловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова, специалист лечебно-диагностическое отделение №2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова университетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

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) [Педиатрия]

Профилактическая медицина

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) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения];

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры дермато-венерологии и аллергологии с курсом косметологии; профессор кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия) [Аллергология и иммунология]

Медико-биологические науки

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) [Судебная медицина];

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) [Патологическая анатомия];

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) [Патологическая анатомия]

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины и медицинского права федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия) [Судебная медицина].

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik

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.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
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:	17.04.2023

AIMS AND OBJECTIVES

Kuban Scientific Medical Bulletin aims to contribute to the development of fundamental and applied knowledge in the field of medical sciences, including clinical and preventive medicine, innovative medical technologies. The target audience includes medical researchers, clinicians, practitioners, health care providers, medical students and PhD researchers. Each issue focuses on several areas of medical research: Obstetrics and Gynecology; Otorhinolaryngology; Internal Medicine; Cardiology; Pediatrics; Dermatovenereology; Neurology; Oncology and Radiation Therapy; Radiation Diagnostics; Dentistry; Surgery; Anesthesiology and Resuscitation; Cardiovascular Surgery;

Public Health, Organization and Sociology of Health Care; Pathological Anatomy; Pathological Physiology; Forensic Medicine; Pharmacology, Clinical Pharmacology.

Particular attention is paid to regional aspects in the diagnostics and treatment of various diseases, as well as health care organization in the South of Russia.

The journal welcomes contributions from medical researchers and practitioners working in Russia and other countries. The Journal publishes articles in Russian and English. The most significant studies presented in Russian are translated into English. Articles submitted in English are published with Russian-language metadata.

EDITORIAL TEAM

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof. of the Department of Biology with a Course in Medical Genetics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Deputy editor-in-chief

Sergey V. Sirak — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dentistry, Stavropol State Medical University (Stavropol, Russia).

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Cand. Sci. (Biology), Assoc. Prof., of the Department of Histology and Embryology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Ethicist of scientific publications

Tatyana A. Kovelina — Dr. Sci. (Philos.), Prof., Head of the Department of Philosophy, Psychology and Pedagogy Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Medical statistician (biostatistician)

Vladimir Ya. Zobenko — Cand. Sci. (Engineering), Assoc. Prof. of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine; Assoc. Prof. of the Department of Human Physiology oKuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

Executive secretary

Irina L. Cherednik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Human Physiology Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia).

EDITORIAL BOARD

Clinical Medicine

Tatyana M. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Neurology and Psychiatry with the Clinic of the Medical Education Institute, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Igor A. Anikin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of the External, Middle and Internal Ear Pathology, St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia) [Otorhinolaryngology];

Levon A. Ashrafyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Institute of Cancer Gynaecology and Breast Care “V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” (Moscow, Russia) [Obstetrics and Gynecology; Oncology and Radiation Therapy];

Aleksandr F. Chernousov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the N.N. Burdenko Clinic of Theoretical Surgery No. 1 of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Surgery];

Mikhail L. Gordeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Lyubov A. Kharitonova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Post-Graduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) [Paediatrics];

Yury A. Kovalenko — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of Surgical Methods of Treatment, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Oncology; Surgery];

Yuriy M. Lopatin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiology, Cardiovascular and Thoracic Surgery of the Institute for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Cardiology];

Vadim A. Mazurok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, V.A. Almazov National Medical Research Centre (St. Petersburg, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, Researcher ID, PubMed) [Paediatrics];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Nikolay N. Murashkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Dermatology with the Laser Surgery Group, National Medical Research Center for Children's Health (Moscow, Russia) [Skin and Venereal Diseases; Pediatrics]

Vadim A. Popov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Cardiac Surgery, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Center for Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Preventive Medicine

Anna V. Kontsevaya — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science and Analytical Work, National Medical Research Centre of Therapy and Disease Prevention (Moscow, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine; Cardiology];

Aleksandr N. Sencha — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Visual Diagnostics, V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) [Radiation Diagnostics];

Vitaliy V. Skibitskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Hospital Therapy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Revaz I. Sepiashvili — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, Honorary Professor, Kuban State Medical University, Head of the Department of Allergology and Immunology, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Clinical Immunology and Allergology];

Medical and Biological Sciences

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Physiology; Biochemistry];

Alexander P. Nadeev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University [Pathological Anatomy];

Yuriy I. Pigolkin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Forensic Medicine];

Tatyana A. Voronina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist, Outstanding Health Care Worker, Head of the Laboratory of Psychopharmacology, V.V. Zakusov Scientific Institute of Pharmacology (Moscow, Russia) [Pharmacology, Clinical Pharmacology];

Andrey L. Zefirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Human Physiology, Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (Scopus Author ID, RSCI SPIN, ORCID ID, PubMed) [Pathological Physiology; Human and Animal Physiology];

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

Nargiza I. Axmedjanova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 2, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Natalya A. Bizunok — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pharmacology, Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Giorgio W. Canonica — Dr. Sci. (Med.), Professor of Respiratory Medicine Humanitas University & Research Hospital (Rozzano-Milano, Italy);

Frank A. Chervenak — Prof., Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Weill Medical College of the Cornell University (New York, USA);

Friedhelm Diehl — Professor, Head of Laboratory, Department of Ecotrophology, Fulda University of Applied Sciences (Fulda, Germany);

Gian C. Di Renzo — Prof., Head of the Centre of Perinatology and Reproductive Care, University of Perugia (Perugia, Italy);

Giovanni Monni — Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Prenatal and Preimplantational Genetic Diagnosis of the A. Cao Pediatric Hospital (Cagliari, Italy);

Christoph Neumayer — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery of the Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Jasur A. Rizaev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Rector, Professor of the Department of Public Health and Health Care, Samarkand State Medical University (Samarkand, Uzbekistan);

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Republic of Belarus);

Philipp B. Schoettle — Prof., Director of the Ortho Health Institute (Munich, Germany);

Kakhramon E. Shomurodov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Maxillofacial Surgery, Vice-Rector for Research and Innovation of the Tashkent State Dental Institute (Tashkent, Uzbekistan);

Mikhail M. Zhadkevich — Cand. Sci. (Med.), PhD, Cardiovascular Thoracic Responsible Surgeon on Duty at Self Regional Hospital, Greenwood, SC, Medical University of South Carolina (California, USA);

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector of Kuban State Medical University, Head of the Department of

Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology (Krasnodar, Russia) ([Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Clinical Medicine

Khiyir T. Abdulkerimov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry, Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia) (Otorhinolaryngology];

Igor S. Bazin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Leading Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology [Oncology and Radiation Therapy];

Kirill O. Barbukhatty — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Anatoliy T. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Rehabilitation of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Sochi, Russia) [Internal Medicine];

Eduard R. Charchyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Cardiovascular Surgery, B.V. Petrovskiy Russian Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Cardiovascular Surgery];

Vladimir M. Durlshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgery No. 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Surgery];

Tatyana V. Gayvoronskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Dentistry; Pathological Physiology];

Natalya E. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Scientific Department, A.L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute (Branch of V.A. Almazov National Medical Research Centre) (St. Petersburg, Russia) [Nervous Diseases];

Sergey G. Kanorskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy No. 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Internal Medicine; Cardiology];

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Artyem N. Kuzovlyev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Director of the Federal Scientific Clinical Centre of Resuscitation Sci-

ence and Rehabilitation Science, Head of V.A. Negovskiy Research Institute of General Resuscitation Science (Moscow, Russia) [Anaesthesiology and Resuscitation];

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

Konstantin M. Lomonosov — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

Aleksey G. Martov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology and Andrology of the Institute of Post-Graduate Education, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia) [Urology and Andrology];

Vladimir L. Medvedev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Urology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Urology and Andrology];

Grigoriy A. Penzhoyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Obstetrics and Gynaecology];

Aleksey V. Pomortsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of X-Ray Diagnostics, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Radiation Diagnostics; Obstetrics and Gynaecology];

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Otorhinolaryngology];

Yulia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgery and Surgical Technology, A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University (Moscow, Russia); Academic Secretary, A.V. Vishnevskiy National Medical Research Centre of Surgery (Moscow, Russia) [Surgery];

Natalia P. Teplyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof. of the V.A. Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases; Specialist of the Diagnostic and Treatment Department No. 2 (with the functions of an admission unit), V.A. Rakhmanov Clinic of Skin and Venereal Diseases, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) [Dermatovenerology];

Viktoriya A. Shashel — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Paediatrics];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Preventive Medicine

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and the History of Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Public Health, Organization and Social Science in Medicine];

Roman A. Khanferyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases and Allergology With a Course of Cosmetology; Prof., Department of Nursing Management, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia) [Allergology and Immunology];

Medical and Biological Sciences

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Forensic Medicine];

Aleksandr A. Slavinskiy — Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) [Pathological Anatomy];

Aleksey V. Smirnov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Pathological Anatomy, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) [Pathological Anatomy];

Igor A. Tolmachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law, S.M. Kirov Military Medical Academy (St. Petersburg, Russia) [Forensic Medicine].

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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.
Advertising:	The editorial board is responsible for the placement of advertising materials within the limits established by the advertising policy of the Kuban Scientific Medical Bulletin journal, located at < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. The editorial board takes all measures prescribed by law to publish legitimate and correct advertising.
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 April 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Карпук Н.А., Рубникович С.П., Мазур О.Ч., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. Герминальные мутации у пациентов прилейкоплакии и раке слизистой оболочки ротовой полости: проспективное наблюдательное исследование 15

Быков И.М., Любченко Д.А., Попов К.А., Столярова А.Н., Попова М.А., Цымбалов О.В., Есауленко Е.Е. Анализ содержания белковых маркеров в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ: наблюдательное клиническое исследование 25

Радыш И.И., Круглова Л.С., Бояринцев В.В., Васильченко Н.В. Эффективность физической реабилитации после реконструкции передней крестообразной связки: нерандомизированное исследование 35

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Мазунина С.Д., Петров С.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В. Анализ ценностных составляющих удовлетворенности первичной медико-санитарной помощью взрослого населения: проспективное наблюдательное исследование 44

Шельгин К.В., Сумароков Ю.А. Динамические характеристики медико-демографических показателей популяционного здоровья Архангельской области в первое десятилетие XXI века: ретроспективное аналитическое описательное исследование 54

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридина как потенциальных средств с болеутоляющей активностью в тесте орофациальной тригеминальной боли: экспериментальное доклиническое рандомизированное исследование 64

ОБЗОР

Олещенко И.Г., Юрьева Т.Н., Заболотский Д.В. Эффективность применения крылонебной блокады с целью обезболивания у взрослых: систематический обзор и метаанализ 76

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Бурлуцкая А.В., Триль В.Е., Савельева Н.В., Устюжанина Д.В., Писоцкая Ю. В., Богачева С.М. Узелковый полиартериит: клинические случаи у мальчиков 12 и 9 лет 89

Федюшкин В.В., Барышев А.Г., Пятаков С.Н., Гуменюк С.Е., Алуханян О.А., Бенсман В.М. Вакуумная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей: клинические случаи 102

ЮБИЛЕЙ

К 70-летию со дня рождения Ильи Михайловича Быкова 116

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Natalia A. Karpuk, Sergey P. Rubnikov, Oksana Ch. Mazur, Ivan V. Zhyltsov, Ivan Yu. Karpuk, Alena P. Mikhaleva.** Germline mutations in patients with oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma: a prospective observational study 15
- Ilya M. Bykov, Dmitry A. Lubchenko, Konstantin A. Popov, Angela N. Stolyarova, Munya A. Popova, Oleg V. Tsybmalov, Elena E. Esaulenko.** Analysis of Protein Markers in Plasma of Patients with Drug Dependence Syndrome: Observational Clinical Study 25
- Ivan I. Radysh, Larisa I. Kruglova, Valery V. Boyarintsev, Nikita V. Vasilchenko.** Efficacy of Physical Rehabilitation after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Non-Randomized Trial 35

PREVENTIVE MEDICINE

- Svetlana D. Mazunina, Sergey B. Petrov, Karina I. Melkonian, Dariya V. Veselova.** Analysis of Value Dimensions in Public Satisfaction with Primary Health Care: Prospective Observational Study 44
- Kirill V. Shelygin, Yury A. Sumarokov.** Dynamic Characteristics of Medical and Demographic Indicators of Public Health in Arkhangelsk Oblast in the First Twenty Years of the XXI Century: Retrospective Analytical Descriptive Study 54

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- Elena Yu. Bibik, Irina S. Oleynik, Andrej A. Pankov, Konstantin A. Frolov, Viktor V. Dotsenko, Sergej G. Krivokolysko.** Novel 1,4-Dihydropyridine Derivatives as Potential Agents with Analgesic Activity in Orofacial Trigeminal Pain Test: Experimental Preclinical Randomized Trial 64

REVIEWS

- Irina G. Oleshchenko, Tatiana N. Iureva, Dmitri V. Zabolotskii.** The Analgetic Efficacy of Pterygopalatine Blockade for Pain Treatment in Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis 76

CLINICAL CASES

- Alla V. Burlutskaya, Victoriya E. Tril, Natalia V. Saveleva, Diana V. Ustuzhanina, Juliya V. Pisotskaya, Sofiya M. Bogacheva.** Polyarteritis Nodosa: Clinical Cases in Boys 12 and 9 Years Old 89
- Vladimir V. Fedyushkin, Alexander G. Baryshev, Stanislav N. Pyatakov, Sergey E. Gumenyuk, Ovik A. Alukhanyan, Vladimir M. Bensman.** Vacuum Therapy in Complex Treatment of Purulent-Necrotic Diseases of Soft Tissues: Clinical Cases 102

ANNIVERSARY

- To the 70th anniversary of Ilya Mikhailovich Bykov 116



© Н.А. Карпук, С.П. Рубникович, О.Ч. Мазур, И.В. Жильцов, И.Ю. Карпук, Е.П. Михаленко

ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЙКОПЛАКИИ И РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Карпук¹, С.П. Рубникович², О.Ч. Мазур³, И.В. Жильцов¹, И.Ю. Карпук¹, Е.П. Михаленко³

¹ Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», пр-т Фрунзе, д. 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр. Дзержинского, д. 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

³ Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», ул. Академическая, д. 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Введение. Количество исследований, посвященных молекулярной генетике лейкоплакий и плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости, невелико, а результаты их, как правило, носят предварительный характер. Можно предполагать, что существуют региональные особенности патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием лейкоплакий слизистой оболочки ротовой полости и плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости. Знание подобных вариантов позволило бы разработать ПЦР (полимеразной цепной реакции) — и NGS-тест-системы (Next-generation sequencing) для выявления клинически значимых герминальных мутаций. **Цель исследования** — используя метод высокопроизводительного секвенирования, идентифицировать патогенные герминальные генетические варианты у пациентов с лейкоплакиями слизистой оболочки полости рта и дисплазией эпителия 1-й степени, а также с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. **Методы.** Дизайн исследования: проспективное, основанное на наблюдении, поперечное (cross-sectional), без контрольной группы. В выборку включены пациенты (48 человек), любого пола 18 лет и старше с установленными и морфологически подтвержденными диагнозами: лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени (24 человека) и плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости (24 человека), обратившиеся за медицинской помощью в учреждения здравоохранения «Витебский областной клинический стоматологический центр» и «Витебский областной клинический онкологический диспансер» в 2019–2020 гг. Проведена количественная оценка найденных патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием данных заболеваний. Исследование выполнялось на базе Центра коллективного пользования «Геном» Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из образцов крови использовали диагностический набор QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). Подготовку ДНК-библиотек и секвенирование выполняли при помощи секвенатора Illumina Next Seq 550 (Illumina, Inc, США) с использованием набора реагентов для полноэкзомного секвенирования Illumina Nextera DNA Exome (США). Биоинформационный анализ был выполнен с использованием специализированного программного обеспечения Illumina Base Space (США) и Galaxy Project (The Galaxy Community, некоммерческий международный проект) в соответствии с актуальными рекомендациями. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи специализированных программных пакетов Statistica (версия 12) (StatSoft, Inc., США) и MedCalc (версия 18.9.1) (Med Calc Software Ltd, Бельгия). **Результаты.** Впервые в Республике Беларусь выполнено высокопроизводительное полноэкзомное секвенирование образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенных из крови пациентов с лейкоплакиями и плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Показано, что общее количество уникальных герминальных генетических вариантов в экзоме пациентов с обоими заболеваниями весьма велико, но большая их часть не является патогенными. Установлено, что большинство герминальных мутаций у изученных пациентов локализовано всего в 19 генах экзона: *MAP2K3*, *DNAH5*, *HSPG2*, *OBSCN*, *SYNE1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-A*, *HLA-B*, *PKDIL2*, *TTN*, *AHNAK2*, *PDE4DIP*, *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, *MUC16*, *MUC17*. Наибольшее количество генетических вариантов (>40% от их общего количества) у пациентов из обеих изученных клинических групп было выявлено в генах *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12* и *MUC16*, ответственных за синтез семейства гликопротеидов-муцинов. **Заключение.** Развитие лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости и плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости может быть ассоциировано с патогенными вариантами генов *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12* и *MUC16*.

Ключевые слова: гены, герминальные мутации, лейкоплакия, рак, слизистая оболочка ротовой полости

Для цитирования: Карпук Н.А., Рубникович С.П., Мазур О.Ч., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. Герминальные мутации у пациентов при лейкоплакии и раке слизистой оболочки ротовой полости: проспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 15–24. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-15-24>

Источники финансирования: Внебюджетный фонд учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Государственная программа научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины, тема-задание 3.45 «Установить спектр мутаций эпителия у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта».

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Рубникович С.П. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: Проведение исследования было одобрено комитетом по этике клинических испытаний при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, Республика Беларусь), протокол № 2 от 18.01.2019 г.

Вклад авторов: Карпук Н.А., Рубникович С.П., Мазур О.Ч., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — разработка концепции и дизайна исследования; Карпук Н.А., Мазур О.Ч., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — сбор данных; Карпук Н.А., Рубникович С.П., Жильцов И.В. — анализ и интерпретация результатов; Карпук Н.А., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Карпук Н.А., Мазур О.Ч. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Рубникович С.П., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Карпук Наталья Анатольевна; e-mail: ikarpuk@mail.ru; пр-т Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

Получена: 14.10.2022/ Получена после доработки: 12.01.2023/ Принята к публикации: 03.03.2023

GERMLINE MUTATIONS IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSAL LEUKOPLAKIA AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Natalia A. Karpuk¹, Sergey P. Rubnikovich², Oksana Ch. Mazur³, Ivan V. Zhyltsov¹, Ivan Yu. Karpuk¹, Alena P. Mikhalenka³

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Frunze Ave., 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Dzerzhinski Ave., 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus

³Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Akademicheskaya str., 27, Minsk, 220072, Republic of Belarus

ABSTRACT

Background. The number of studies devoted to the molecular genetics of oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma is small, while the obtained results are usually preliminary in nature. We can assume the existence of region-specific pathogenic genetic variants involved in the development of oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma. With the knowledge of such variants, it would become possible to develop PCR (polymerase chain reaction) and NGS (next-generation sequencing) test systems for the detection of clinically significant germline mutations. **Objectives** — to identify pathogenic germline genetic variants in patients with oral mucosal leukoplakia accompanied by grade 1 epithelial dysplasia, as well as oral mucosal squamous cell carcinoma, using new-generation sequencing. **Methods.** Study design: prospective, observational, cross-sectional, without a control group. The sample included patients (48 persons) of either sex (18 years of age or older) with the following proven and morphologically confirmed diagnoses: oral mucosal leukoplakia accompanied by grade 1 squamous intraepithelial neoplasia of epithelium (24 people) and oral mucosal squamous cell carcinoma (24 people), who sought medical care at the Vitebsk Regional Clinical Dental Center and Vitebsk Regional Clinical Oncological Center in 2019–2020. The identified pathogenic and presumably pathogenic genetic variants involved in the development of these diseases were quantitatively assessed. The study was conducted at the Shareable Core Facilities GENOME of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. In order to isolate deoxyribonucleic acid (DNA) from blood samples, a QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Germany) was used. The preparation of DNA libraries and sequencing were carried out by means of an Illumina NextSeq 550 sequencing system (Illumina, Inc., USA) using an Illumina Nextera DNA Exome kit (USA). Bioinformatic analysis was conducted using Illumina BaseSpace specialized software (USA) and Galaxy Project (Galaxy Community, an international non-profit project) in accordance with current guidelines. The obtained data were statistically processed employing specialized software packages Statistica 12 (StatSoft, Inc., USA) and MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software, Ltd, Belgium). **Results.** Next-generation whole-exome sequencing of deoxyribonucleic acid samples isolated from the blood of patients with oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma has been conducted in the Republic of Belarus for the first time. The total number of unique germline genetic variants in the exome of both groups of patients was shown to be very high, yet most of them were not pathogenic. In the examined patients, the majority of germline mutations were found to be localized only in 19 exome genes: *MAP2K3*, *DNAH5*, *HSPG2*, *OBSCN*, *SYNE1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQAI*, *HLA-DQBI*, *HLA-A*, *HLA-B*, *PKDIL2*, *TTN*, *AHNAK2*, *PDE4DIP*, *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, *MUC16*, and *MUC17*. In both clinical groups, the greatest number of genetic variants (> 40% of the total number) was detected in *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16*, responsible for the synthesis of the glycoprotein mucin family. **Conclusion.** Oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma can arise from the pathogenic variants of *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16*.

Keywords: genes, germline mutations, leukoplakia, cancer, oral mucosa

For citation: Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Mazur O.Ch., Zhyltsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhalenka A.P. Germline mutations in patients with oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma: a prospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 15–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-15-24>

Funding: Extrabudgetary fund of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; State Research Program *Translational Medicine*, subprogram 4.3 *Innovative Technologies in Clinical Medicine*, assignment 3.45 *To Determine the Range of Epithelial Mutations in Patients with Oral Mucosal Leukoplakia*.

Conflict of interest: One of the authors (Prof. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.)) is a member of the Editorial Board of the *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

Compliance with ethical standards:

The study was approved by the Clinical Trial Ethics Committee (Minutes No. 2 of January 18, 2020) of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Frunze Ave., 27, Vitebsk, Republic of Belarus).

Author contributions: Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Mazur O.Ch., Zhylytsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhalkenka A.P. — concept formulation and study design; Karpuk N.A., Mazur O.Ch., Karpuk I.Yu., Mikhalkenka A.P. — data collection; Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Zhylytsov I.V. — analysis and interpretation of the obtained results; Karpuk N.A., Zhylytsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhalkenka A.P. — literature review and statistical analysis; Karpuk N.A., Mazur O.Ch. — drafting of the manuscript and preparation of its final version; S.P. Rubnikovich, Zhylytsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhalkenka A.P. — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **Corresponding author:** Natalia A. Karpuk; e-mail: ikarpuk@mail.ru; Frunze Ave., 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

Received: 14.10.2022/ **Received after revision:** 12.01.2023/ **Accepted:** 03.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Стандартным методом молекулярно-генетической диагностики новообразований считается полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая обладает рядом преимуществ, в частности высокими показателями диагностической чувствительности и специфичности и относительно невысокой стоимостью одного исследования. Тем не менее ПЦР-диагностика позволяет выявить только известные мутации в ограниченном наборе генов, что ограничивает диагностические и прогностические возможности данного метода [1].

Указанных недостатков лишен метод высокопроизводительного секвенирования (NGS — new generation sequencing), который позволяет выявить первичную генетическую последовательность любых генов, интересующих исследователя. Существенным недостатком метода является высокая стоимость одного запуска секвенатора, но указанный недостаток преодолевается путем использования так называемого таргетного секвенирования, т.е. секвенирования заранее выбранного набора генов. Такой вид секвенирования обходится существенно дешевле, чем секвенирование всего генома или его значительной части, и по стоимости выявления одной генетической аномалии может быть дешевле ПЦР-исследования [2, 3].

Согласно данным мировой статистики, на сегодняшний день онкологические заболевания занимают второе место в структуре причин смертности в развитых странах и третье место — в общей структуре смертности развивающихся стран. Рак слизистой оболочки ротовой полости (СОРП) и губ составляет 3% от всех случаев рака. Известно, что 11% всех заболеваний СОРП имеют высокий риск злокачественной трансформации [4]. На начальных этапах своего развития процесс обратим, а своевременное и рациональное лечение заболеваний СОРП при дисплазии эпителия предупреждает развитие злокачественных опухолей СОРП¹ [5]. При этом пятилетняя выживаемость пациентов

со злокачественными новообразованиями СОРП составляет не более 50% [6].

Количество исследований, посвященных молекулярной генетике лейкоплакий и плоскоклеточного рака СОРП, невелико, а результаты их, как правило, носят предварительный характер. Так, показано, что плоскоклеточный рак СОРП (ПРСОРП) может быть ассоциирован с мутациями в генах семейства *NOTCH* [7], *Mcm2* (с сопутствующей повышенной экспрессией данного гена) [8], *TP53* (описана патогенная мутация данного гена *TP53Arg72Pro*) [9], в генах *FBXL5*, *UGT2B15*, *UGT2B28*, *KANSL1*, *GSTT1* и *DUSP22* [10], в семействе генов *RAS* (*Ha-ras*, *Ki-ras* и *N-ras*) [11], в генах *FAT1* и *COL9A1* (генетические варианты rs28647489 и rs550675 соответственно) [12] и др.

В Республике Беларусь исследований подобного рода ранее не предпринималось. Можно предполагать, что существуют региональные особенности патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием лейкоплакий СОРП (ЛСОРП) и плоскоклеточного рака СОРП. Знание подобных вариантов позволило бы разработать ПЦР- и NGS-тест-системы для выявления клинически значимых мутаций, что, в свою очередь, позволило бы расширить и дополнить существующие протоколы по оказанию помощи пациентам с заболеваниями СОРП, прежде всего в аспекте ранней диагностики диспластических процессов в эпителии СОРП и прогнозирования особенностей их течения и исхода. Анализ индивидуального профиля патогенных мутаций, ассоциированных с диспластическими и неопластическими процессами, в теории дает возможность персонализировать схемы терапии пациентов, позволяя добиваться максимальной эффективности лечения.

Цель исследования — используя метод высокопроизводительного секвенирования, идентифицировать патогенные герминальные генетические варианты у пациентов

¹ Губайдулина Е. Я., Цегельник Л. Н., Лузина В. В., Чергештов Ю. И. *Практическое руководство по поликлиническому разделу хирургической стоматологии*. М.: ООО «МИА»; 2007. 136 с.

с лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости и дисплазией эпителия 1-й степени, а также с плоскоклеточным раком слизистой оболочки ротовой полости.

МАТЕРИАЛЫ

Дизайн исследования

Проспективное, основанное на наблюдении, поперечное (cross-sectional), без контрольной группы, 48 образцов крови пациентов с онкологическими заболеваниями слизистой оболочки полости рта.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе Центра коллективного пользования «Геном» Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси с привлечением высококвалифицированных специалистов из лаборатории молекулярной генетики, лаборатории генетики человека и группы биоинформатики данного государственного научного учреждения.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты любого пола 18 лет и старше с морфологически верифицированным диагнозом ЛСОРП с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени либо с морфологически верифицированным диагнозом ПРСОРП, подписавшие информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии не включения

Пациенты моложе 18 лет, беременные женщины, пациенты с тяжелым течением либо декомпенсацией сопутствующих соматических заболеваний, а также пациенты, отказавшиеся подписать информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии исключения

Изменение диагноза, выявление беременности либо развитие декомпенсации одного или нескольких сопутствующих соматических заболеваний у пациентов из сформированной выборки, произошедшие в ходе исследования.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагностические критерии для пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени: основной морфологический элемент — бляшка серовато-белого цвета, с четкими краями, перламутровым блеском на видимо не измененной СОРП, которая представляет собой неравномерное помутнение эпителия; не выступает над уровнем окружающих участков СОРП; не снимается при поскабливании; слизистая оболочка на участках поражения берется в складку; гистологически — явления гиперкератоза, слабо выраженного акантоза, атипическая трансформация плоскоклеточного эпителия, затрагивающая не более трети его толщины; при люминесцентном исследовании — голубое свечение

участка поражения; при оптической когерентной томографии (ОКТ-исследовании) изображение слоистое, дифференцируются два горизонтально ориентированных слоя.

Диагностические критерии для пациентов плоскоклеточным раком слизистой оболочки ротовой полости: наличие опухолевого образования или длительно незаживающей язвы (возможно — с некротическим налетом) в полости рта; длительное, вялое течение процесса, не поддающееся консервативному лечению; безуспешность консервативного лечения; увеличение размеров патологического очага, несмотря на проведенное адекватное лечение; появление уплотнения вокруг или в основании патологического очага; кровоточивость, неприятный запах изо рта; появление плотных увеличенных безболезненных регионарных лимфатических узлов; гистологически — малигнизированные эпителиальные клетки, которые могут располагаться в виде пучков, тяжей или неправильной формы гнезд. Клетки имеют сходство с многослойным эпителием. Опухоль разрушает базальную мембрану и прорастает в подлежащую соединительную ткань.

Подбор участников в группы

В ходе исследования было отобрано 24 образца крови пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки ротовой полости (ЛСОРП) и 24 образца крови пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки ротовой полости (ПРСОРП).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Количество найденных патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием ЛСОРП с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени и ПРСОРП.

Дополнительные показатели исследования

Настоящим исследованием не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Лабораторные методы исследования

Периферическая кровь забиралась из кубитальной вены утром натощак в вакуумные пробирки объемом 10 мл с K2 ЭДТА (Дикал этилендиаминтетрауксусной кислоты), после чего из нее путем центрифугирования получали плазму, которую подвергали глубокой заморозке для последующего хранения ($t^{\circ} = -80^{\circ}\text{C}$).

Для выделения ДНК использовали диагностический набор QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). Все операции по подготовке ДНК-библиотек к секвенированию выполняются пошагово в строгом соответствии с инструкциями по применению, прилагаемыми производителем (Illumina, Inc., США) к набору реагентов для экзомного секвенирования Illumina Nextera DNA Exome (Illumina, Inc., США)^{2,3} [13, 14].

Набор Nextera DNA Exome предназначен для секвенирования т. н. экзома — части генома человека, включаю-

² Nextera DNA Exome Reference (1000000039018). Available: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/samplepreps_nextera/nextera-dna-exome/nextera-dna-exome-reference-1000000039018-00.pdf

³ Illumina TruSight Oncology 500 Reference Guide. Available: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/trusight/oncology-500/trusight-oncology-500-reference-guide-1000000067621_07.pdf

щего экзона, то есть последовательности, которые непосредственно транслируются в белки. Экзом человека содержит приблизительно 180 тысяч экзонов, что соответствует примерно 1% всего генома, или 30 миллионам пар нуклеотидов [15]. Тем не менее мутации в экзоне составляют до 85% от всех мутаций, связанных с различными заболеваниями — как врожденными, так и приобретенными [16]. Набор требует ≈ 40 нг ДНК для пробоподготовки, обеспечивая при этом аналитическую чувствительность $>96\%$ и аналитическую специфичность на уровне 99,9998% (при выявлении мононуклеотидных полиморфизмов).

Было выполнено полноэкзомное секвенирование 48 образцов измененных тканей (24 образцов тканей ЛСОРП и 24 образцов тканей ПРСОРП) с использованием высокопроизводительного секвенатора Illumina Next Seq 550 (Illumina, Inc., США). Данное исследование было выполнено с целью поиска врожденных (герминальных) генетических вариантов («мутаций»), с высокой вероятностью ассоциированных с развитием лейкоплакии СОР и плоскоклеточного рака СОР. Указанные генетические варианты присутствуют в 100% клеток организма, ввиду чего они могут быть выявлены в ДНК лейкоцитов, причем 20-кратного покрытия прочтениями $\geq 85\%$ секвенируемых последовательностей, обеспечиваемого набором Nextera DNA Exome, достаточно для их надежного выявления и документирования.

Биоинформационный анализ

Биоинформационный анализ результатов экзомного секвенирования ДНК был выполнен с использованием специализированных комплексов программного обеспечения Illumina Base Space (Illumina, Inc., США) и Galaxy Project (The Galaxy Community, некоммерческий международный проект в рамках движения «открытая наука») и в соответствии с актуальными методическими рекомендациями [17–19].

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Единственными предикторами развития ЛСОРП и ПРСОРП, изучаемыми в настоящем исследовании, являются патогенные и вероятно патогенные герминальные генетические варианты, выявляемые в экзоне пациентов с соответствующими заболеваниями. Модификаторами эффекта могут являться патогенные варианты регуляторных генов, а также эпигенетические модификации генов экзома (например, их метилирование), не учитываемые в данном исследовании. Также модификатором эффекта может являться наличие у пациента нескольких патогенных вариантов генов экзома одновременно. Конфаундерами в данном исследовании могут являться неучтенные внешние воздействия (например, привычка курить трубку либо действие вируса папилломы человека), которые могут вызывать дисплазию либо злокачественную трансформацию клеток эпителия СОРП без образования патогенных (онкогенных) вариантов генов экзома, в частности путем их эпигенетических модификаций либо повреждения регуляторных генов.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Расчет должного размера выборки производился исходя из стандартного для биомедицинских исследований уровня вероятности ошибки I рода (α) $\leq 0,05$. Желаемая мощность исследования составила 90%. Мы также исходили из предположения, что патогенные генетические варианты, ассоциированные с развитием неоплазм, встречаются в популяции чрезвычайно редко (не чаще чем в 0,001% случаев), в то время как в клетках патологически измененных тканей указанные варианты должны встречаться не реже чем в 30% образцов. Для расчета необходимого размера выборки использовалась функция Sample Size Calculation программы Statistica 12 (Stat Soft, Inc., США) (Two Proportions, Z-test) с установленной опцией «односторонняя гипотеза» (1-tailed hypothesis), поскольку исходно предполагалось, что патогенные (онкогенные) генетические варианты встречаются в ткани лейкоплакии/рака СОРП намного чаще, чем в референсном геноме человека, по которому производилось выравнивание ридов. Подсчитанный таким образом размер выборки составил 23 человека; он был увеличен до 24 человек, т.к. один набор реагентов Nextera DNA Exome позволяет обработать 12 образцов ДНК.

Статистические методы

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи специализированных программных пакетов Statistica (версия 12) (StatSoft, Inc., США) и MedCalc (версия 18.9.1) (Med Calc Software Ltd, Бельгия). Центральная тенденция и разброс значений анализируемых количественных показателей описывались в виде медианно-квартильных характеристик: медианы, 25-го и 75-го квартилей. Сравнение категориальных переменных выполнялось с использованием критерия χ^2 и точного теста Фишера, выявление статистической значимости различий количественных признаков производилось при помощи U-теста Манна — Уитни. Для выявления генетических вариантов, статистически значимо ассоциированных с развитием плоскоклеточного рака СОР, использовался корреляционный анализ Спирмена (Spearman's Rho), а также логистический регрессионный анализ. В регрессионный анализ включались показатели с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Для оценки влияния отдельных генетических вариантов на вероятность развития изучаемой патологии рассчитывались отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР), а также их 95% доверительные интервалы (ДИ). Во всех случаях выявленные закономерности считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$, при этом оптимальным уровнем значимости, общепризнанным среди биоинформатиков и однозначно указывающим на наличие взаимосвязи между генетическим вариантом и фенотипом, являлся $p \leq 5 \times 10^{-8}$ [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В выборку включались пациенты с установленными и подтвержденными диагнозами ЛСОРП и ПРСОРП,

обращавшиеся за медицинской помощью в учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический стоматологический центр» (ЛСОРП) и в учреждение здравоохранения «Витебский областной клинический онкологический диспансер» (ПРСОРП). Включение пациентов в обе выборки осуществлялось в порядке их обращения при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения, без каких-либо дополнительных условий. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

Всего в исследование были включены 24 пациента с морфологически верифицированным диагнозом лейкоплакии слизистой оболочки полости рта с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени (15 мужчин, 9 женщин). Средний возраст пациентов составил 59 лет (min — 42 года, max — 72 года, 95% ДИ: 57–65 лет). Во всех случаях имела место плоская форма лейкоплакии, наиболее распространенная в популяции.

Также в исследование были включены 24 пациента с установленным диагнозом рака СОР (13 мужчин, 11 женщин). Средний возраст пациентов составил 60,5 года

(min — 38 лет, max — 75 лет, 95% ДИ: 55–65 лет). Во всех случаях имела место первичная опухоль; также у 100% пациентов был диагностирован плоскоклеточный рак.

Основной результат исследования

Оценка качества выполнения полноэкзомного секвенирования

Доля оснований GC в прочитанных генетических последовательностях колеблется от 49 до 51%, составляя в среднем 50%; средняя длина прочтений («ридов») составляет ≈ 148 оснований, что в наилучшей степени соответствует возможностям прибора Illumina Next Seq 550; средняя доля нуклеотидных последовательностей, прочитанных хотя бы 1 раз, составляет 97,8%, ≥ 5 раз — 91,8%, ≥ 10 раз — 83,7%, ≥ 30 раз — 52,9%, медиана покрытия нуклеотидных последовательностей прочтениями составляет 35,4X, среднее покрытие — 42,5X, доля успешно выровненных нуклеотидных последовательностей от общего объема экзона — 99,9%.

С учетом того что в данном случае выполнялось секвенирование ДНК с целью выявления герминальных вариантов, избыточного покрытия последовательностей прочтениями не требуется и наиболее важным показателем



Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ЛСОРП — лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости; ПРСОРП — плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

Fig. 1. Block diagram of the study design.

Note: the block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations); Abbreviations: OML — oral mucosal leukoplakia; OMSCC — oral mucosal squamous cell carcinoma; DNA — deoxyribonucleic acid.

из приведенных в таблице для данной ситуации является средняя доля нуклеотидных последовательностей, прочитанных 10 и более раз — она должна быть $\geq 60\%$ (в нашем случае — 83,7%, что свидетельствует о достаточно высоком качестве полученных нами результатов секвенирования).

Результаты биоинформационного анализа данных полноэкзомного секвенирования образцов крови пациентов

В ходе биоинформационного анализа результатов секвенирования те или иные генетические варианты были выявлены практически в каждом из 24 918 генов экзоса человека, которые можно секвенировать при помощи набора Illumina Nextera DNA Exome; общее количество обнаруженных уникальных генетических вариантов составило 124 475 в группе пациентов с ЛСОПП и 152 767 в группе пациентов с ПРСОПП (в среднем по 11 688 мутантных генов и $\approx 33\,600$ генетических вариантов у каждого изученного пациента). При этом подавляющее большинство выявленных вариантов нуклеотидных последовательностей не имело клинического значения, существенно не влияя ни на синтез белков, ни на их функцию.

Тем не менее значительное количество вариантов было выявлено в относительно небольшом количестве генов. У пациентов с ЛСОПП это были (в порядке возрастания

количества вариантов) гены *MAP2K3* (в среднем выявлено 72 варианта), *DNAH5* (315 вариантов), *HSPG2* (383 варианта), *OBSCN* (731 вариант), *SYNE1* (733 варианта), *HLA-DRB1* (766 вариантов), *HLA-DQB1* (842 варианта), *TTN* (911 вариантов), *AHNAK2* (1029 вариантов), *HLA-A* (1038 вариантов), *PDE4DIP* (1210 вариантов), *MUC12* (1293 варианта), *MUC3A* (1561 вариант), *MUC4* (1680 вариантов), *MUC16* (1955 вариантов) — всего 14 519 вариантов в 15 генах (рис. 2).

Аналогичная ситуация наблюдалась у пациентов с ПРСОПП: в данной группе варианты наиболее часто обнаруживались в генах *MAP2K3* (176 вариантов), *MUC17* (206 вариантов), *SYNE1* (596 вариантов), *PKD1L2* (625 вариантов), *AHNAK2* (838 вариантов), *HLA-DRB1* (856 вариантов), *HLA-B* (888 вариантов), *HLA-DQB1* (1033 варианта), *HLA-A* (1057 вариантов), *PDE4DIP* (1214 вариантов), *HLA-DQA1* (1280 вариантов), *MUC12* (1299 вариантов), *MUC4* (1433 варианта), *MUC3A* (1539 вариантов), *MUC16* (1864 варианта) — всего 14 904 варианта также в 15 генах (рис. 3).

Очевидно, что у пациентов как с ЛСОПП, так и с плоскоклеточным раком СОР наибольшее количество генетических вариантов было выявлено в одних и тех же генах, что указывает на отсутствие существенных различий в локализации герминальных мутаций у данных

Summary of Blood mutations in Leukoplakia cohort.

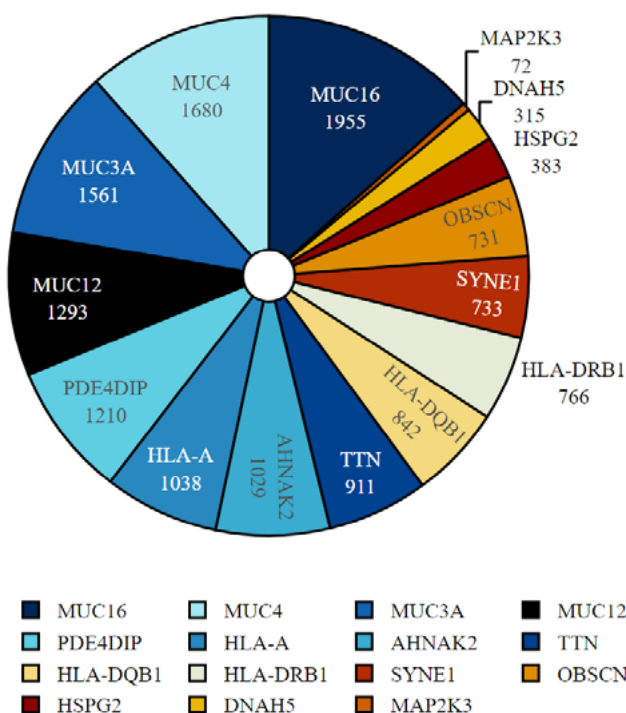


Рис. 2. Гены с наибольшим количеством вариантов у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Genes having the largest number of variants in patients with oral mucosal leukoplakia.

Note: the figure was created by the authors.

Summary of Blood mutations in Oncology cohort.

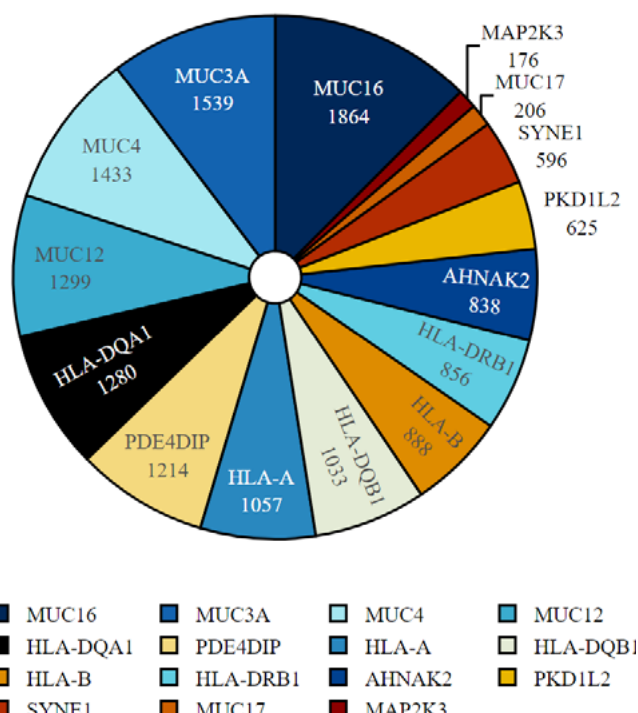


Рис. 3. Гены с наибольшим количеством вариантов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки ротовой полости.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Genes having the largest number of variants in patients with oral mucosal squamous cell carcinoma.

Note: the figure was created by the authors.

Таблица 1. Статистическая значимость различий частоты встречаемости генетических вариантов в различных генах экзома в группах пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта и плоскоклеточным раком слизистой оболочки ротовой полости

Table 1. Statistical significance of differences in the occurrence frequency of genetic variants in different exome genes between the groups of patients with oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma

Ген	ЛСОРП		ПРСОРП		Стат. значимость различий по критерию χ^2 , p
	Количество генетических вариантов	% от общего количества генетических вариантов ($n = 124\,475$)	Количество генетических вариантов	% от общего количества генетических вариантов ($n = 152\,767$)	
MAP2K3	72	0,058	176	0,12	<0,0001*
SYNE1	733	0,59	596	0,39	<0,0001*
HLA-DRB1	766	0,62	856	0,56	0,059
HLA-DQB1	842	0,68	1033	0,68	0,99
AHNAK2	1029	0,83	838	0,55	<0,0001*
HLA-A	1038	0,83	1057	0,69	<0,0001*
PDE4DIP	1210	0,97	1214	0,79	<0,0001*
MUC12	1293	1,04	1299	0,85	<0,0001*
MUC3A	1561	1,25	1539	1,01	<0,0001*
MUC4	1680	1,35	1433	0,94	<0,0001*
MUC16	1955	1,57	1864	1,22	<0,0001*

Примечание: таблица составлена авторами; * — разница статистически значима ($p \leq 0,05$). Сокращения: ЛСОРП — лейкоплакия слизистой оболочки полости рта; ПРСОРП — плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости.

Note. The table was compiled by the authors; * — the difference is statistically significant ($p \leq 0.05$). Abbreviations: OML — oral mucosal leukoplakia; OMSCC — oral mucosal squamous cell carcinoma.

групп пациентов. Оценка статистической значимости различий частоты встречаемости выявленных вариантов нуклеотидных последовательностей в идентичных генах между группами пациентов с ЛСОРП и ПРСОРП приведена в таблице 1.

Как следует из таблицы 1, в целом перечисленные выше генетические варианты значимо чаще встречаются у пациентов с ЛСОРП, чем в группе пациентов с ПРСОРП, но разница абсолютных и относительных показателей частоты встречаемости герминальных мутаций между представителями данных групп невелика, а статистическая значимость этих различий проистекает из большого общего количества выявленных генетических вариантов, ввиду чего указанная разница почти наверняка не имеет клинической значимости.

Обращает на себя внимание, что в обеих группах пациентов гены с наибольшим количеством выявленных вариантов (44,7 и 41,2% в группах пациентов с ЛСОРП и с ПРСОРП соответственно) — это гены *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12* и *MUC16*, которые кодируют различные белки-муцины, играющие важную роль в формировании защитных слизистых барьеров на эпителиальных поверхностях, а также участвующие в обновлении и дифференцировке эпителия. Недостаточная продукция либо снижение функциональной активности муцинов может приводить к хроническому повреждению клеток эпителия СОП, что, в свою очередь, может служить триггерным фактором как кератоза (процесса, лежащего в основе лейкоплакии СОП), так и злокачественного перерождения эпителиоцитов [21–23].

Дополнительные результаты исследования

Все результаты, полученные в ходе исследования, были изложены в предыдущих разделах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Показано, что общее количество уникальных герминальных генетических вариантов в экзOME пациентов с обоими заболеваниями весьма велико — не менее 124 475 в группе пациентов с ЛСОРП и не менее 152 767 — в группе пациентов с ПРСОРП (в среднем по 11 688 измененных генов и $\approx 33\,600$ генетических вариантов у каждого изученного пациента). Установлено, что большинство герминальных мутаций у пациентов из изученной выборки (как с ЛСОРП, так и с ПРСОРП) локализовано всего в 19 генах экзома: *MAP2K3*, *DNAH5*, *HSPG2*, *OBSCN*, *SYNE1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-A*, *HLA-B*, *PKD1L2*, *TTN*, *AHNAK2*, *PDE4DIP*, *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, *MUC16*, *MUC17*. Наибольшее количество генетических вариантов у пациентов из обеих изученных клинических групп было выявлено в генах *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12* и *MUC16*, ответственных за синтез семейства гликопротеидов-муцинов (44,7 и 41,2% в группах пациентов с ЛСОРП и с ПРСОРП соответственно). Муцины играют важную роль в формировании защитных слизистых барьеров на эпителиальных поверхностях и участвуют в обновлении и дифференцировке эпителия [24]. Недостаточная продукция либо снижение функциональной активности муцинов может приводить к хроническому повреждению клеток эпителия СОП, что, в свою очередь, может слу-

жить триггерным фактором как кератоза, так и злокачественного перерождения эпителиоцитов [25].

Ограничения исследования

Невозможность существенно увеличить размер изученных выборок пациентов ввиду высокой стоимости исследования, из-за чего выявленные взаимосвязи между патогенными генетическими вариантами генов экзома и развитием ЛСОРП и ПРСОРП могут носить неоднозначный характер. В настоящем исследовании не изучались патогенные варианты регуляторных генов, а также эпигенетические модификации генов экзома на всех уровнях, что исключает анализ влияния указанных феноменов на развитие ЛСОРП и ПРСОРП. Высокая стоимость полноэкзомного секвенирования и сложность биоинформационного анализа полученных данных ограничивают применение использованного метода исследования в клинической практике даже при выявлении однозначных ассоциаций между определенными патогенными вариантами генов экзома и развитием изучаемых заболеваний.

Интерпретация результатов исследования

Предварительный анализ полученных нами результатов показывает, что количество выявленных у пациентов с ЛСОРП и ПРСОРП вариантов генов экзома по сравнению с референсным геномом человека весьма велико, но, вероятно, большая часть этих вариантов относится к доброкачественным и не влияет на развитие изучаемых заболеваний. Тем не менее складывается впечатление, что большое количество выявляемых вариантов генов MUC3A, MUC4, MUC12 и MUC16 неслучайно: данные гены ответственны за образование муцинов, играющих важную роль в формировании защитных слизистых барьеров на эпителиальных поверхностях и участвующих

в обновлении и дифференцировке эпителия. Недостаточная продукция либо снижение функциональной активности муцинов может приводить к хроническому повреждению клеток эпителия СОРП, что, в свою очередь, может служить триггерным фактором как для развития кератоза и дисплазии, так и для злокачественного перерождения эпителиоцитов. Для оценки патогенности выявленных генетических вариантов и определения степени их ассоциации с развитием ЛСОРП и ПРСОРП необходим дальнейший биоинформационный анализ полученных данных секвенирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в Республике Беларусь выполнено высокопроизводительное полноэкзомное секвенирование образцов ДНК, выделенных из крови пациентов с ЛСОРП и ПРСОРП. В результате исследования установлено, что большинство герминальных мутаций у пациентов из изученной выборки локализовано всего в 19 генах экзома, но наибольшее количество генетических вариантов у пациентов из обеих изученных клинических групп было выявлено в генах MUC3A, MUC4, MUC12 и MUC16—44,7 и 41,2% в группах пациентов с ЛСОРП и с ПРСОРП соответственно. Муциновые гены кодируют эпителиальные белки семейства гликопротеидов-муцинов, играющие важную роль в формировании защитных слизистых барьеров на эпителиальных поверхностях, а также участвующие в обновлении и дифференцировке эпителия. Развитие анализируемых патологических процессов в слизистой оболочке ротовой полости может быть ассоциировано с патогенными вариантами таких генов, так как недостаточная продукция либо снижение функциональной активности муцинов может служить триггерным фактором как кератоза, так и злокачественного перерождения эпителиоцитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hameed M. Molecular diagnosis of soft tissue neoplasia: clinical applications and recent advances. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2014; 14(8): 961–977. DOI: 10.1586/14737159.2014.946909
2. Chen M., Zhao H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum. Genomics.* 2019; 13(1): 34. DOI: 10.1186/s40246-019-0220-8
3. Acosta A.M., Al Rasheed M.R.H., Pins M.R., Borgen K.R., Panchal D., Rogozinska M., Wiley E.L., Behm F.G., Mohapatra G. The role of next-generation sequencing in the differential diagnosis of composite neoplasms. *Hum. Pathol.* 2018; 81: 78–88. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.06.022
4. Kalavrezos N., Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. *Dent. Update.* 2015; 42(3): 250–252, 255–256, 259–2560. DOI: 10.12968/denu.2015.42.3.250
5. Abati S., Bramati C., Bondi S., Lissoni A., Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(24): 9160. DOI: 10.3390/ijerph17249160
6. Ranganathan K., Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2019; 23(1): 19–27. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_13_19
7. Mao L. NOTCH mutations: multiple faces in human malignancies. *Cancer Prev. Res (Phila).* 2015; 8(4): 259–261. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0063
8. Gouvêa A.F., Santos Silva A.R., Speight P.M., Hunter K., Carlos R., Vargas P.A., de Almeida O.P., Lopes M.A. High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mcm2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Histopathology.* 2013; 62(4): 551–562. DOI: 10.1111/his.12036
9. Zarate A.M., Don J., Secchi D., Carrica A., Galindez Costa F., Panico R., Brusa M., Barra J.L., Brunotto M. Study of the TP53 codon 72 polymorphism in oral cancer and oral potentially malignant disorders in Argentine patients. *Tumour. Biol.* 2017; 39(5): 1010428317699113. DOI: 10.1177/1010428317699113
10. Ribeiro I.P., Marques F., Barroso L., Rodrigues J., Caramelo F., Melo J.B., Carreira I.M. Genomic profile of oral squamous cell carcinomas with an adjacent leukoplakia or with an erythroleukoplakia that evolved after the treatment of primary tumor: A report of two cases. *Mol. Med. Rep.* 2017; 16(5): 6780–6786. DOI: 10.3892/mmr.2017.7428
11. Krishna A., Singh S., Singh V., Kumar V., Singh U.S., Sankhar S.N. Does Harvey-Ras gene expression lead to oral squamous cell carcinoma? A clinicopathological aspect. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2018; 22(1): 65–72. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_246_17
12. Chung C.M., Hung C.C., Lee C.H., Lee C.P., Lee K.W., Chen M.K., Yeh K.T., Ko Y.C. Variants in FAT1 and COL9A1 genes in male population with or without substance use to assess the risk factors for oral malignancy. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0210901. DOI: 10.1371/journal.pone.0210901
13. Huss W.J., Hu Q., Glenn S.T., Gangavarapu K.J., Wang J., Luce J.D., Quinn P.K., Brese E.A., Zhan F., Conroy J.M., Paragh G., Foster B.A., Morrison C.D., Liu S., Wei L. Comparison of SureSelect and NexteraExome Capture Performance in Single-Cell Sequencing. *Hum. Hered.* 2018; 83(3): 153–162. DOI: 10.1159/000490506
14. Díaz-de Usera A., Lorenzo-Salazar J.M., Rubio-Rodríguez L.A., Muñoz-Barrera A., Guillen-Guio B., Marcelino-Rodríguez I.,

- García-Olivares V., Mendoza-Alvarez A., Corrales A., Íñigo-Campos A., González-Montelongo R., Flores C. Evaluation of Whole-Exome Enrichment Solutions: Lessons from the High-End of the Short-Read Sequencing Scale. *J. Clin. Med.* 2020; 9(11): 3656. DOI: 10.3390/jcm9113656
15. Corominas J., Smeeckens S.P., Nelen M.R., Yntema H.G., Kamsteeg E.J., Pfundt R., Gilissen C. Clinical exome sequencing-Mistakes and caveats. *Hum. Mutat.* 2022; 43(8): 1041–1055. DOI: 10.1002/humu.24360
 16. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schrock A., Campbell B., Shlien A., Chmielecki J., Huang F., He Y., Sun J., Tabori U., Kennedy M., Lieber D.S., Roels S., White J., Otto G.A., Ross J.S., Garraway L., Miller V.A., Stephens P.J., Frampton G.M. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017; 9(1): 34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2
 17. Kanzi A.M., San J.E., Chimukangara B., Wilkinson E., Fish M., Ram-suram V., de Oliveira T. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Analysis of Family Genetic Inheritance. *Front. Genet.* 2020; 11: 544162. DOI: 10.3389/fgene.2020.544162
 18. Feltes B.C., Poloni J.F., Nunes I.J.G., Faria S.S., Dorn M. Multi-Approach Bioinformatics Analysis of Curated Omics Data Provides a Gene Expression Panorama for Multiple Cancer Types. *Front. Genet.* 2020; 11: 586602. DOI: 10.3389/fgene.2020.586602
 19. Fox A.J., Hiemenz M.C., Lieberman D.B., Sukhadia S., Li B., Grubb J., Candrea P., Ganapathy K., Zhao J., Roth D., Alley E., Loren A., Morrisette J.J. Next Generation Sequencing for the Detection of Actionable Mutations in Solid and Liquid Tumors. *J. Vis. Exp.* 2016; (115): 52758. DOI: 10.3791/52758
 20. Buzdugan L., Kalisch M., Navarro A., Schunk D., Fehr E., Bühlmann P. Assessing statistical significance in multivariable genome wide association analysis. *Bioinformatics.* 2016; 32(13): 1990–2000. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw128
 21. Kashyap B., Kullaa A.M. Regulation of mucin 1 expression and its relationship with oral diseases. *Arch. Oral. Biol.* 2020; 117: 104791. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104791
 22. Kumar M.H., Sanjai K., Kumarswamy J., Keshavaiah R., Papaiah L., Divya S. Expression of MUC1 mucin in potentially malignant disorders, oral squamous cell carcinoma and normal oral mucosa: An immunohistochemical study. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2016; 20(2): 214–218. DOI: 10.4103/0973-029X.185916
 23. Villa A., Celentano A., Glurich I., Borgnakke W.S., Jensen S.B., Peterson D.E., Delli K., Ojeda D., Vissink A., Farah C.S. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral. Dis.* 2019; 25 Suppl 1: 64–78. DOI: 10.1111/odi.13087
 24. Bhatia R., Gautam S.K., Cannon A., Thompson C., Hall B.R., Aithal A., Banerjee K., Jain M., Solheim J.C., Kumar S., Batra S.K. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. *Cancer Metastasis. Rev.* 2019; 38(1–2): 223–236. DOI: 10.1007/s10555-018-09775-0
 25. Kasprzak A., Adamek A. Mucins: the Old, the New and the Promising Factors in Hepatobiliary Carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(6): 1288. DOI: 10.3390/ijms20061288

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карпук Наталья Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры общей и ортопедической стоматологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Natalia A. Karpuk — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; General Dentistry and Prosthodontic Dentistry Department with a course at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9991-7034>

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси; профессор; ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus; Prof.; Rector of Belarusian State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

Мазур Оксана Чеславовна — научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси».

Oksana Ch. Mazur — Researcher, Laboratory of Ecological Genetics and Biotechnology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-6093-4548>

Жильцов Иван Викторович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики факультета повышения квалификации

и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Ivan V. Zhylytsov — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department for Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

Карпук Иван Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент; декан стоматологического факультета, профессор кафедры доказательной медицины и клинической диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Ivan Yu. Karpuk — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Dean of the Dental Faculty, Prof. at the Department for Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9991-7035>

Михаленко Елена Петровна — кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси».

Alena P. Mikhaleuka — Cand. Sci. (Biol.); Leading Researcher, Laboratory of Ecological Genetics and Biotechnology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-15-24>

УДК 616.31:616.311.1-002.258:616.89-008.434.59



© N.A. Karpuk, S.P. Rubnikovich, O.Ch. Mazur, I.V. Zhyltsov, I.Yu. Karpuk, A.P. Mikhaleuka

GERMLINE MUTATIONS IN PATIENTS WITH ORAL MUCOSAL LEUKOPLAKIA AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Natalia A. Karpuk¹, Sergey P. Rubnikovich², Oksana Ch. Mazur³, Ivan V. Zhyltsov¹, Ivan Yu. Karpuk¹, Alena P. Mikhaleuka³

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Frunze Ave., 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Dzerzhinski Ave., 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus

³Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Akademicheskaya str., 27, Minsk, 220072, Republic of Belarus

ABSTRACT

Background. The number of studies devoted to the molecular genetics of oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma is small, while the obtained results are usually preliminary in nature. We can assume the existence of region-specific pathogenic genetic variants involved in the development of oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma. With the knowledge of such variants, it would become possible to develop PCR (polymerase chain reaction) and NGS (next-generation sequencing) test systems for the detection of clinically significant germline mutations. **Objectives** — to identify pathogenic germline genetic variants in patients with oral mucosal leukoplakia accompanied by grade 1 epithelial dysplasia, as well as oral mucosal squamous cell carcinoma, using new-generation sequencing. **Methods.** Study design: prospective, observational, cross-sectional, without a control group. The sample included patients (48 persons) of either sex (18 years of age or older) with the following proven and morphologically confirmed diagnoses: oral mucosal leukoplakia accompanied by grade 1 squamous intraepithelial neoplasia of epithelium (24 people) and oral mucosal squamous cell carcinoma (24 people), who sought medical care at the Vitebsk Regional Clinical Dental Center and Vitebsk Regional Clinical Oncological Center in 2019–2020. The identified pathogenic and presumably pathogenic genetic variants involved in the development of these diseases were quantitatively assessed. The study was conducted at the Shareable Core Facilities GENOME of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus. In order to isolate deoxyribonucleic acid (DNA) from blood samples, a QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Germany) was used. The preparation of DNA libraries and sequencing were carried out by means of an Illumina NextSeq 550 sequencing system (Illumina, Inc., USA) using an Illumina Nextera DNA Exome kit (USA). Bioinformatic analysis was conducted using Illumina BaseSpace specialized software (USA) and Galaxy Project (Galaxy Community, an international non-profit project) in accordance with current guidelines. The obtained data were statistically processed employing specialized software packages Statistica 12 (StatSoft, Inc., USA) and MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software, Ltd, Belgium). **Results.** Next-generation whole-exome sequencing of deoxyribonucleic acid samples isolated from the blood of patients with oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma has been conducted in the Republic of Belarus for the first time. The total number of unique germline genetic variants in the exome of both groups of patients was shown to be very high, yet most of them were not pathogenic. In the examined patients, the majority of germline mutations were found to be localized only in 19 exome genes: *MAP2K3*, *DNAH5*, *HSPG2*, *OBSCN*, *SYNE1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-A*, *HLA-B*, *PKDIL2*, *TTN*, *AHNAK2*, *PDE4DIP*, *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, *MUC16*, and *MUC17*. In both clinical groups, the greatest number of genetic variants (> 40% of the total number) was detected in *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16*, responsible for the synthesis of the glycoprotein mucin family. **Conclusion.** Oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma can arise from the pathogenic variants of *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16*.

Keywords: genes, germline mutations, leukoplakia, cancer, oral mucosa

For citation: Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Mazur O.Ch., Zhyltsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhaleuka A.P. Germline mutations in patients with oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma: a prospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 15–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-15-24>

Funding: Extrabudgetary fund of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; State Research Program *Translational Medicine*, subprogram 4.3 *Innovative Technologies in Clinical Medicine*, assignment 3.45 *To Determine the Range of Epithelial Mutations in Patients with Oral Mucosal Leukoplakia*.

Conflict of interest: One of the authors (Prof. Rubnikovich, Dr. Sci. (Med.)) is a member of the Editorial Board of the *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

Compliance with ethical standards:

The study was approved by the Clinical Trial Ethics Committee (Minutes No. 2 of January 18, 2020) of the Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Frunze Ave., 27, Vitebsk, Republic of Belarus).

Author contributions: Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Mazur O.Ch., Zhyltsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhaleuka A.P. — concept formulation and study design; Karpuk N.A., Mazur O.Ch., Karpuk I.Yu., Mikhaleuka A.P. — data collection; Karpuk N.A., Rubnikovich S.P., Zhyltsov I.V. — analysis and interpretation of the obtained results; Karpuk N.A., Zhyltsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhaleuka A.P. — literature review and statistical analysis; Karpuk N.A., Mazur O.Ch. — drafting of the manuscript and preparation of its final version; S.P. Rubnikovich, Zhyltsov I.V., Karpuk I.Yu., Mikhaleuka A.P. — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content.

All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **Corresponding author:** Natalia A. Karpuk; e-mail: ikarpuk@mail.ru; Frunze Ave., 27, Vitebsk, 210009, Republic of Belarus

Received: 14.10.2022/ **Received after revision:** 12.01.2023/ **Accepted:** 03.03.2023

ГЕРМИНАЛЬНЫЕ МУТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЛЕЙКОПЛАКИИ И РАКЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Карпук¹, С.П. Рубникович², О.Ч. Мазур³, И.В. Жильцов¹, И.Ю. Карпук¹, Е.П. Михаленко³

¹ Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», пр-т Фрунзе, д. 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

² Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр. Дзержинского, д. 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

³ Государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», ул. Академическая, д. 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Введение. Количество исследований, посвященных молекулярной генетике лейкоплакии и плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости, невелико, а результаты их, как правило, носят предварительный характер. Можно предполагать, что существуют региональные особенности патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости и плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости. Знание подобных вариантов позволило бы разработать ПЦР (полимеразной цепной реакции) — и NGS-тест-системы (Next-generation sequencing) для выявления клинически значимых герминальных мутаций. **Цель исследования** — используя метод высокопроизводительного секвенирования, идентифицировать патогенные герминальные генетические варианты у пациентов с лейкоплакиями слизистой оболочки полости рта и дисплазией эпителия 1-й степени, а также с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. **Методы.** Дизайн исследования: проспективное, основанное на наблюдении, поперечное (cross-sectional), без контрольной группы. В выборку включены пациенты (48 человек), любого пола 18 лет и старше с установленными и морфологически подтвержденными диагнозами: лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости с плоскоклеточной интраэпителиальной неоплазией эпителия 1-й степени (24 человека) и плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости (24 человека), обратившиеся за медицинской помощью в учреждения здравоохранения «Витебский областной клинический стоматологический центр» и «Витебский областной клинический онкологический диспансер» в 2019–2020 гг. Проведена количественная оценка найденных патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, ассоциированных с развитием данных заболеваний. Исследование выполнялось на базе Центра коллективного пользования «Геном» Института генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. Для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из образцов крови использовали диагностический набор QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Германия). Подготовку ДНК-библиотек и секвенирование выполняли при помощи секвенатора Illumina Next Seq 550 (Illumina, Inc, США) с использованием набора реагентов для полноэкзомного секвенирования Illumina Nextera DNA Exome (США). Биоинформационный анализ был выполнен с использованием специализированного программного обеспечения Illumina Base Space (США) и Galaxy Project (The Galaxy Community, некоммерческий международный проект) в соответствии с актуальными рекомендациями. Статистическая обработка данных выполнялась при помощи специализированных программных пакетов Statistica (версия 12) (StatSoft, Inc., США) и MedCalc (версия 18.9.1) (Med Calc Software Ltd, Бельгия). **Результаты.** Впервые в Республике Беларусь выполнено высокопроизводительное полноэкзомное секвенирование образцов дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенных из крови пациентов с лейкоплакиями и плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Показано, что общее количество уникальных герминальных генетических вариантов в экзоме пациентов с обоими заболеваниями весьма велико, но большая их часть не является патогенными. Установлено, что большинство герминальных мутаций у изученных пациентов локализовано всего в 19 генах экзона: *MAP2K3*, *DNAH5*, *HSPG2*, *OBSCN*, *SYNE1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-A*, *HLA-B*, *PKD1L2*, *TTN*, *AHNAK2*, *PDE4DIP*, *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, *MUC16*, *MUC17*. Наибольшее количество генетических вариантов (>40% от их общего количества) у пациентов из обеих изученных клинических групп было выявлено в генах *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12* и *MUC16*, ответственных за синтез семейства гликопротеидов-муцинов. **Заключение.** Развитие лейкоплакии слизистой оболочки ротовой полости и плоскоклеточного рака слизистой оболочки ротовой полости может быть ассоциировано с патогенными вариантами генов *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12* и *MUC16*.

Ключевые слова: гены, герминальные мутации, лейкоплакия, рак, слизистая оболочка ротовой полости

Для цитирования: Карпук Н.А., Рубникович С.П., Мазур О.Ч., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. Герминальные мутации у пациентов при лейкоплакии и раке слизистой оболочки ротовой полости: проспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 15–24. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-15-24>

Источники финансирования: Внебюджетный фонд учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Государственная программа научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма

ма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины, тема-задание 3.45 «Установить спектр мутаций эпителия у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки рта».

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Рубникович С.П. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: Проведение исследования было одобрено комитетом по этике клинических испытаний при учреждении образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» (пр-т Фрунзе, д. 27, г. Витебск, Республика Беларусь), протокол № 2 от 18.01.2019 г.

Вклад авторов: Карпук Н.А., Рубникович С.П., Мазур О.Ч., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — разработка концепции и дизайна исследования; Карпук Н.А., Мазур О.Ч., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — сбор данных; Карпук Н.А., Рубникович С.П., Жильцов И.В. — анализ и интерпретация результатов; Карпук Н.А., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Карпук Н.А., Мазур О.Ч. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Рубникович С.П., Жильцов И.В., Карпук И.Ю., Михаленко Е.П. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Карпук Наталья Анатольевна; e-mail: ikarpuk@mail.ru; пр-т Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск, Республика Беларусь

Получена: 14.10.2022/ **Получена после доработки:** 12.01.2023/ **Принята к публикации:** 03.03.2023

INTRODUCTION

Polymerase chain reaction (PCR) is widely used as a routine molecular genetic method for diagnosing neoplasms, offering several advantages, specifically, high diagnostic sensitivity and specificity, as well as a relatively low cost of a single study. However, PCR diagnostics can detect only known mutations in a limited set of genes, which restricts the diagnostic and prognostic capabilities of this method [1].

The specified disadvantages can be avoided when using new-generation sequencing (NGS), which can identify the primary genetic sequence for any genes of interest. A significant disadvantage of this method consists in the high cost per sequencer run; however, this drawback is overcome by the use of the so-called targeted sequencing, i.e., sequencing of a pre-selected set of genes. This type of sequencing is significantly cheaper than sequencing the entire genome or a large part of it, as well as a PCR detection of a single genetic abnormality [2, 3].

According to world statistics, oncological diseases are currently the second most frequent cause of death in developed countries and the third cause of death in developing countries. Oral mucosal and lip cancer account for 3% of all cancers. It is known that 11% of all oral mucosal diseases have a high risk of malignant transformation [4]. At the initial stages, the process is reversible, while timely and rational treatment of oral mucosal diseases accompanied by epithelial dysplasia prevents the development of malignant neoplasms in the oral mucosa¹ [5]. Noteworthy is that the five-year survival rate of patients with malignant neoplasms of oral mucosa does not exceed 50% [6].

The number of studies devoted to the molecular genetics of oral mucosal leukoplakia (OML) and squamous cell carcinoma (OMSCC) is small, while the obtained results are usually preliminary in nature. It has been shown that oral mucosal squamous cell carcinoma (OMSCC) can be associated with mutations in the *NOTCH* family [7]; *Mcm2* (accompanied by the increased expression of this gene) [8]; *TP53* (a pathogenic

mutation of this gene *TP53Arg72Pro* is described) [9]; *FBXL5*, *UGT2B15*, *UGT2B28*, *KANSL1*, *GSTT1* and *DUSP22* [10]; the *RAS* family (*Ha-ras*, *Ki-ras*, and *N-ras*) [11], *FAT1* and *COL9A1* (genetic variants *rs28647489* and *rs550675*, respectively) [12], etc.

In the Republic of Belarus, such studies have not been conducted before. We can assume the existence of region-specific pathogenic genetic variants involved in the development of OML and OMSCC. With the knowledge of such variants, it would become possible to develop PCR and NGS test systems for the detection of clinically significant germline mutations, which, in turn, would expand and supplement existing protocols for the care of patients with oral mucosal diseases, specifically in terms of ensuring early diagnosis of dysplastic processes in the oral mucosal epithelium and predicting their course and outcome specifics. In theory, an analysis examining the individual profile of pathogenic mutations involved in dysplastic and neoplastic processes helps to personalize treatment regimens for patients, thus achieving maximum treatment efficacy.

The paper **aims** to identify pathogenic germline genetic variants in patients with OML accompanied by grade 1 epithelial dysplasia, as well as in OMSCC patients, using new-generation sequencing.

MATERIALS

Study design

A prospective, observational, cross-sectional, without a control group of 48 blood samples from patients with oncological diseases of the oral mucosa.

Study conditions

The study was conducted at the Shareable Core Facilities GENOME of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, engaging highly qualified specialists from the Laboratory of Molecular Genetics, Laboratory of Human Genetics, and the Bioinformatics Sector of this state research institution.

¹ Gubaidulina E.Ya., Tsegel'nik L.N., Luzina V.V., Chergeshtov Yu.I. *A Practical Guide to the Outpatient Care in Surgical Dentistry*, Moscow, MIA, 2007.

Eligibility criteria

Inclusion criteria

Patients of either sex (18 years of age or older) with morphologically confirmed OML accompanied by grade 1 squamous intraepithelial neoplasia of epithelium or with morphologically confirmed OMSCC who signed an informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria

Patients under 18 years old, pregnant women, patients with a severe course or decompensation of concomitant somatic diseases, as well as patients who refused to sign an informed consent to participate in the study.

Removal criteria

A change in the diagnosis, pregnancy detection, or decompensation of one or several concomitant somatic diseases in patients from the sample, which occurred in the course of the study.

Description of the eligibility criteria (diagnostic criteria)

Diagnostic criteria for patients with OML accompanied by grade 1 squamous intraepithelial neoplasia of epithelium are as follows: the main morphological element observed on the seemingly unchanged oral mucosa is a pearly grayish-white patch having distinct edges, which constitutes an irregular epithelial opacification; such patches are not raised as compared to the surrounding oral mucosal areas and cannot be scraped off; in the affected areas, the mucous membrane forms folds; histologically, the following phenomena are observed: hyperkeratosis, weakly expressed acanthosis, an atypical transformation of squamous epithelium, affecting not more than one third of its thickness; luminescence study shows the affected area in a blue glow; optical coherence tomography (OCT) yields a layered image, differentiating between two horizontally arranged layers.

The diagnostic criteria for patients with OMSCC are as follows: presence of a neoplasm or a long-term nonhealing ulcer (possibly having necrotic plaque) in the oral cavity; long, slow course of the disease not amenable to conservative treatment; failure of conservative treatment; an increase in the nidus size despite adequate treatment; hardening around or at the base of the nidus; bleeding and bad breath; dense, enlarged, painless regional lymph nodes; histologically, malignant epithelial cells are detected, which may be arranged in bundles, cords, or irregularly shaped nests. These cells are similar to the stratified epithelium. The neoplasm destroys the basement membrane forcing its way into the underlying connective tissue.

Selection of group members

During the study, 24 blood samples were collected from patients with OML and 24 blood samples were collected from patients with OMSCC.

Target parameters in the study

Main parameter in the study

Number of detected pathogenic and presumably pathogenic genetic variants linked to the development of OML accompa-

nied by grade 1 squamous intraepithelial neoplasia of epithelium and OMSCC.

Additional parameters in the study

Additional parameters are not provided in this study.

Methods for measuring the target parameters

Laboratory test methods

Peripheral venous blood was drawn from the cubital vein in the morning on an empty stomach into 10 ml vacuum tubes filled with K2 EDTA (dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid), followed by centrifugation to obtain plasma, which was deep frozen for subsequent storage ($t^{\circ} = -80^{\circ}$).

DNA was isolated using a QIAamp DNA FFPE Tissue Kit (Qiagen, Germany). All operations involved in preparing DNA libraries for sequencing were performed step by step in strict accordance with the directions for use provided for the Illumina Nextera DNA Exome kit (Illumina, Inc., USA)^{2,3} [13, 14].

The Nextera DNA Exome kit is designed for sequencing the so-called exome, a part of the human genome that includes exons, i.e., sequences that are directly translated into proteins. The human exome comprises approximately 180,000 exons, which corresponds to approximately 1% of the entire genome or 30 million nucleotide pairs [15]. Nevertheless, exome mutations account for up to 85% of all mutations causing various diseases, both congenital and acquired [16]. The kit requires ≈ 40 ng of DNA for sample preparation while providing an analytical sensitivity of $> 96\%$ and an analytical specificity of 99.9998% (when detecting single-nucleotide polymorphisms).

A whole-exome sequencing of 48 altered tissue samples (24 OML tissue samples and 24 OMSCC tissue samples) was conducted using an Illumina NextSeq 550 sequencing system (Illumina, Inc., USA). This study was conducted to detect congenital (germline) genetic variants (mutations) most likely involved in the development of OML and OMSCC. These genetic variants are present in 100% of body cells, which means that they can be detected in leukocyte DNA; in this case, with $\geq 85\%$ of reads covered at $20\times$ depth, the Nextera DNA Exome kit provides sufficient coverage to reliably detect and document them.

Bioinformatic analysis

A bioinformatic analysis examining the whole-exome DNA sequencing was conducted using Illumina BaseSpace specialized software (USA) and Galaxy Project (the Galaxy Community, an international non-profit project within the open science movement) in accordance with current guidelines [17, 18, 19].

Variables (predictors, confounders, and effect modifiers)

The only predictors of OML and OMSCC development examined in the present study are pathogenic and presumably pathogenic germline genetic variants detected in the exome of patients with the respective diseases. Pathogenic variants of regulatory genes, as well as epigenetic modifications of exome genes (e.g., their methylation) not considered in this study, can serve as effect modifiers. Another effect modifier could be

² Nextera DNA Exome Reference (1000000039018). Available at: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/samplepreps_nextera/nextera-dna-exome/nextera-dna-exome-reference-1000000039018-00.pdf

³ Illumina TruSight Oncology 500 Reference Guide. Available at: https://support.illumina.com/content/dam/illumina-support/documents/documentation/chemistry_documentation/trusight/oncology-500/trusight-oncology-500-reference-guide-1000000067621_07.pdf

the simultaneous presence of several pathogenic exome gene variants in the patient. This study may be confounded by unaccounted external influences (e.g., smoking habits or human papillomavirus effect) that can cause dysplasia or a malignant transformation of oral mucosal epithelial cells without the formation of pathogenic (oncogenic) exome gene variants, in particular, by causing their epigenetic modifications or damaging regulatory genes.

Statistical procedures

Principles behind sample size determination

The required sample size was determined by factoring in Type I error probability level of (α) ≤ 0.05 , which is standard for biomedical research. The desirable power of the study was 90%. We also proceeded from the assumption that pathogenic genetic variants involved in the formation of neoplasms occur extremely rarely in the population (not more often than in 0.001% of cases), while in the cells of pathologically altered tissues, these variants should occur in at least 30% of samples. Due to the initial assumption that pathogenic (oncogenic) genetic variants occur much more frequently in tissue affected by OML and OMSCC than in the reference human genome that was used for the read alignment, we employed the *SampleSizeCalculation* function (TwoProportions, Z-test) of Statistica 12 (StatSoft, Inc., USA) having a 1-tailed hypothesis option in order to determine the required sample size. Thus, the estimated sample size amounted to 23 people; however, it was increased to 24 people as a single Nextera DNA Exome kit allows 12 DNA samples to be processed.

Statistical methods

The obtained data were statistically processed using specialized software packages Statistica 12 (StatSoft, Inc., USA) and MedCalc 18.9.1 (MedCalc Software, Ltd, Belgium).

The central tendency and the spread of analyzed quantitative indicators were described in the form of median-quartile characteristics: median, 25th and 75th quartiles. Categorical variables were compared using the χ^2 test and Fisher's exact test; the statistical significance of differences in quantitative characteristics was determined using the Mann-Whitney *U* test. Genetic variants statistically linked to the development of oral mucosal squamous cell carcinoma were detected using Spearman's Rho, as well as the logistic regression analysis. The regression analysis included parameters having a significance level of $p \leq 0.05$. In order to assess the influence of individual genetic variants on the potential development of the pathology under study, odds ratios (OR) and hazard ratios (HR), as well as their 95% confidence intervals (CI), were determined. In all cases, the identified correlations were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$, with $p \leq 5 \times 10^{-8}$ as the optimal significance level, generally recognized among bioinformaticians, which unambiguously indicates the presence of a relationship between a genetic variant and a phenotype [20].

RESULTS

Sampling

The sample included patients with proven and confirmed diagnoses of OML and OMSCC who had sought medical care

at the Vitebsk Regional Clinical Dental Center (OML) and the Vitebsk Regional Clinical Oncological Center (OMSCC). Patients were included in both samples in the order in which they had sought medical care, provided they met the inclusion criteria and did not fit the exclusion criteria (without any additional conditions). The block diagram of the study design is presented in Fig. 1.

Characteristics of the study sample (groups)

A total of 24 patients with the morphologically confirmed diagnosis of OML accompanied by grade 1 squamous intraepithelial neoplasia of epithelium (15 men and 9 women) were included in the study. The average age of the patients was 59 years (min — 42 years old, max — 72 years old, 95% CI: 57–65 years old). In all cases, squamous cell leukoplakia was observed, which is the most common form of leukoplakia in the population.

The study also includes 24 patients diagnosed with oral mucosal cancer (13 men and 11 women). The average age of the patients was 60.5 years (min — 38 years old, max — 75 years old, 95% CI: 55–65 years old). All considered cases revealed a primary tumor; in addition, all patients were diagnosed with squamous cell carcinoma.

Main study result

Quality assessment of whole-exome sequencing

The proportion of GC bases in the read genetic sequences ranges from 49 to 51%, averaging 50%; the average length of reads amounts to approximately 148 bases, which best corresponds to the capabilities of the Illumina NextSeq 550; average proportions of nucleotide sequences are as follows: read at least once — 97.8%, ≥ 5 times — 91.8%, ≥ 10 times — 83.7%, ≥ 30 times — 52.9%; median of the read coverage — 35.4X, average coverage — 42.5X, and proportion of successfully aligned nucleotide sequences in the total exome — 99.9%.

Considering that in this case, DNA sequencing was performed to identify germline variants, excessive read coverage is not required, while the most important indicator in this situation (of those presented in the table) is the average proportion of nucleotide sequences read ten or more times, which should be $\geq 60\%$ (in this case, 83.7%, which indicates that the quality of our sequencing results is high enough).

Results of bioinformatic analysis examining data from whole-exome sequencing of patients' blood samples

The bioinformatic analysis of sequencing results revealed certain genetic variants in almost each of the 24,918 human exome genes that can be sequenced using the Illumina Nextera DNA Exome kit; the total number of detected unique genetic variants amounted to 124,475 in the OML patient group and 152,767 in the OMSCC patient group (an average of 11,688 mutant genes and $\approx 33,600$ genetic variants in each examined patient). However, the overwhelming majority of detected nucleotide sequence variants proved to be of no clinical significance, having no substantial effect on either protein synthesis or protein function.

Nevertheless, a significant number of variants were found in a relatively small number of genes. In patients with OML, these were (in ascending numerical order of variants) *MAP2K3* (72 variants detected on average), *DNAH5* (315 variants),

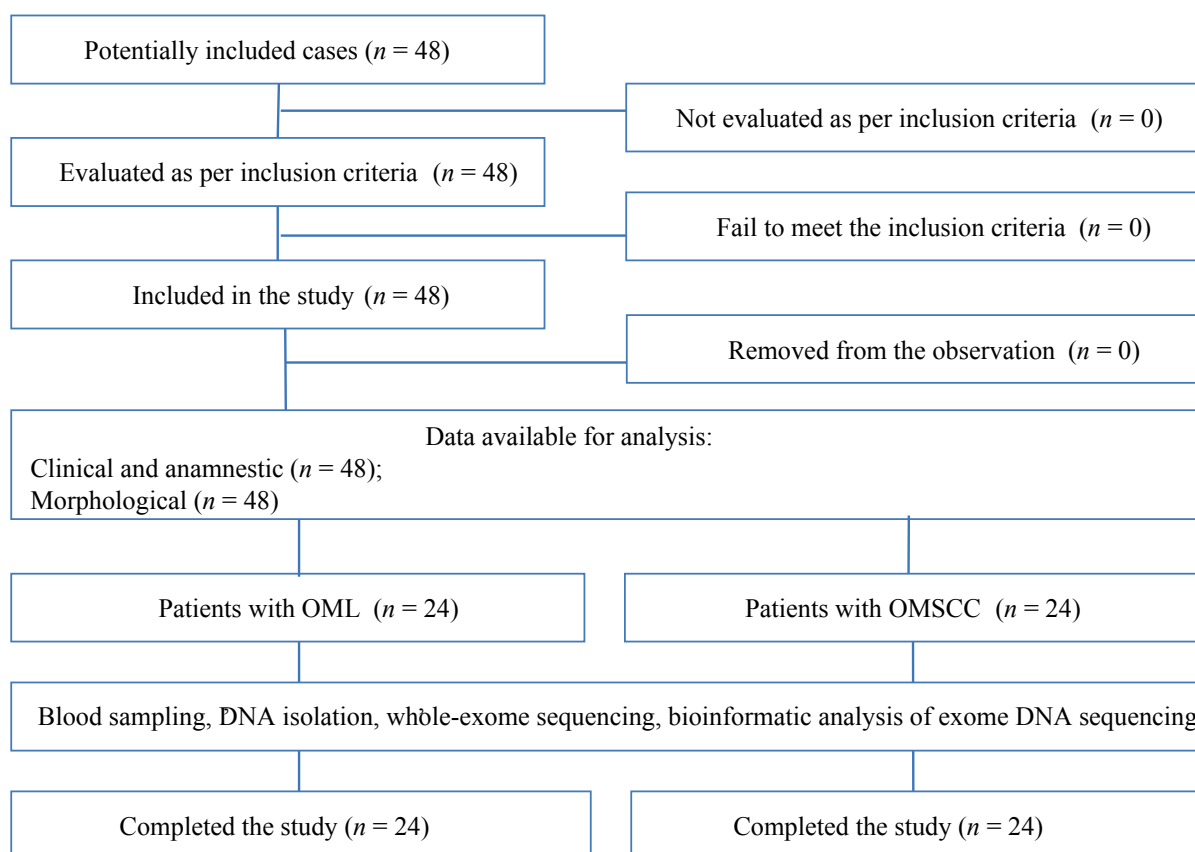


Fig. 1. Block diagram of the study design.

Note: the block diagram was created by the authors (as per STROBE recommendations); Abbreviations: OML — oral mucosal leukoplakia; OMSCC — oral mucosal squamous cell carcinoma; DNA — deoxyribonucleic acid.

Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ЛСОП — лейкоплакия слизистой оболочки ротовой полости; ПРСОП — плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота.

HSPG2 (383 variants), *OBSCN* (731 variants), *SYNE1* (733 variants), *HLA-DRB1* (766 variants), *HLA-DQB1* (842 variants), *TTN* (911 variants), *AHNAK2* (1029 variants), *HLA-A* (1038 variants), *PDE4DIP* (1210 variants), *MUC12* (1293 variants), *MUC3A* (1561 variants), *MUC4* (1680 variants), and *MUC16* (1955 variants) — a total of 14,519 variants in 15 genes (Fig. 2).

A similar situation was observed in patients with OMSCC: in this group, variants were most frequently found in *MAP2K3* (176 variants), *MUC17* (206 variants), *SYNE1* (596 variants), *PKDIL2* (625 variants), *AHNAK2* (838 variants), *HLA-DRB1* (856 variants), *HLA-B* (888 variants), *HLA-DQB1* (1033 variants), *HLA-A* (1057 variants), *PDE4DIP* (1214 variants), *HLA-DQA1* (1280 variants), *MUC12* (1299 variants), *MUC4* (1433 variants), *MUC3A* (1539 variants), and *MUC16* (1864 variants) — a total of 14,904 variants in 15 genes (Fig. 3).

Clearly, the greatest number of genetic variants was detected in the same genes for both OLM and OMSCC patients, which suggests that there are no significant differences in the localization of germline mutations in these patient groups. Table 1 provides data on the statistical significance of differences in

the occurrence frequency of the identified nucleotide sequence variants in identical genes between the groups of patients with OML and OMSCC.

It follows from Table 1 that the specified genetic variants are generally significantly more frequent in patients with OML than in OMSCC patients; however, the differences in the absolute and relative occurrence frequency of germline mutations between these groups are small, while the statistical significance of these differences results from the large total number of identified genetic variants, which almost certainly makes this difference clinically insignificant.

Noteworthy is that in both patient groups, *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16* feature the highest number of the identified variants (44.7% and 41.2% in the OML and OMSCC patient groups, respectively); these genes encode various mucin proteins that play an important role in the formation of protective mucosal barriers on epithelial surfaces, as well as participating in epithelial renewal and differentiation. Insufficient production or decreased functional activity of mucins can lead to chronic damage of oral mucosal epithelial cells, which, in its turn, can trigger both keratosis (process underlying

Summary of Blood mutations in Leukoplakia cohort.

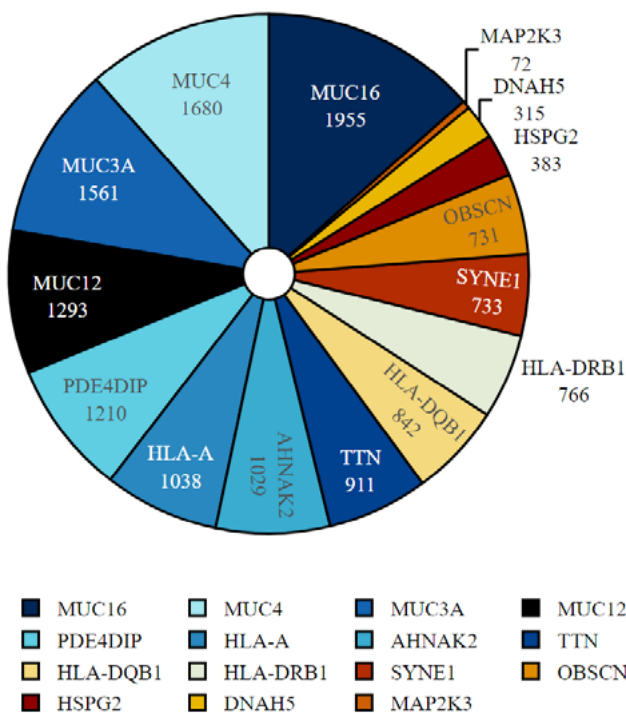


Fig. 2. Genes having the largest number of variants in patients with oral mucosal leukoplakia.

Note: the figure was created by the authors.

Рис. 2. Гены с наибольшим количеством вариантов у пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Summary of Blood mutations in Oncology cohort.

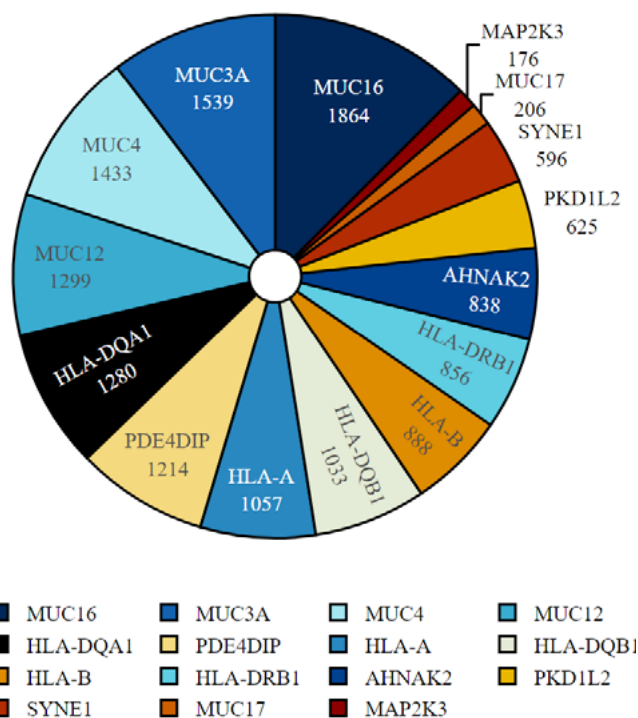


Fig. 3. Genes having the largest number of variants in patients with oral mucosal squamous cell carcinoma.

Note: the figure was created by the authors.

Рис. 3. Гены с наибольшим количеством вариантов у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки ротовой полости.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Table 1. Statistical significance of differences in the occurrence frequency of genetic variants in different exome genes between the groups of patients with oral mucosal leukoplakia and squamous cell carcinoma

Таблица 1. Статистическая значимость различий частоты встречаемости генетических вариантов в различных генах экзона в группах пациентов с лейкоплакией слизистой оболочки полости рта и плоскоклеточным раком слизистой оболочки ротовой полости

Gene	OML		OMSCC		Statistical significance of differences as per the chi-squared test, <i>p</i>
	Number of genetic variants	% of the total number of genetic variants (<i>n</i> = 124,475)	Number of genetic variants	% of the total number of genetic variants (<i>n</i> = 152,767)	
MAP2K3	72	0.058	176	0.12	<0.0001*
SYNE1	733	0.59	596	0.39	<0.0001*
HLA-DRB1	766	0.62	856	0.56	0.059
HLA-DQB1	842	0.68	1033	0.68	0.99
AHNAK2	1029	0.83	838	0.55	<0.0001*
HLA-A	1038	0.83	1057	0.69	<0.0001*
PDE4DIP	1210	0.97	1214	0.79	<0.0001*
MUC12	1293	1.04	1299	0.85	<0.0001*
MUC3A	1561	1.25	1539	1.01	<0.0001*
MUC4	1680	1.35	1433	0.94	<0.0001*
MUC16	1955	1.57	1864	1.22	<0.0001*

Note: the table was compiled by the authors; * – the difference is statistically significant ($p \leq 0.05$). Abbreviations: OML – oral mucosal leukoplakia; OMSCC – oral mucosal squamous cell carcinoma.

Примечание: таблица составлена авторами; * – разница статистически значима ($p \leq 0,05$). Сокращения: ЛСОРП – лейкоплакия слизистой оболочки полости рта; ПРСОРП – плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости.

ing OML) and a malignant transformation of epithelial cells [21, 22, 23].

Additional study results

All results obtained in the course of the study are presented in the previous sections.

DISCUSSION

Main findings of the study

The total number of unique germline genetic variants was shown to be quite high in the exome of both patient groups — at least 124,475 in the group of OML patients and at least 152,767 in the group of OMSCC patients (an average of 11,688 altered genes and ≈33,600 genetic variants in each examined patient). In the patients from the studied sample (both OML and OMSCC), the majority of germline mutations were found to be localized only in 19 exome genes: *MAP2K3*, *DNAH5*, *HSPG2*, *OBSCN*, *SYNE1*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-A*, *HLA-B*, *PKDIL2*, *TTN*, *AHNAK2*, *PDE4DIP*, *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, *MUC16*, and *MUC17*. In both clinical groups, the greatest number of genetic variants was detected in *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16*, responsible for the synthesis of the glycoprotein mucin family (44.7% and 41.2% in the OML and OMSCC patient groups, respectively). Mucins play an important role in the formation of protective mucosal barriers on epithelial surfaces, as well as participating in epithelial renewal and differentiation [24]. Insufficient production or decreased functional activity of mucins can lead to chronic damage of oral mucosal epithelial cells, which may trigger both keratosis and a malignant transformation of epithelial cells [25].

Research limitations

Given that it is impossible to significantly increase the sample size of patients due to the high cost of the study, the identified relationships between the pathogenic genetic variants of exome genes and the development of OML and OMSCC may be ambiguous. The present study did not examine the pathogenic variants of regulatory genes and the epigenetic modifications of exome genes at all levels, which excludes an analysis examining the effect of the specified phenomena on the development of OML and OMSCC. The high cost of whole-exome sequencing, as well as the complexity involved in the bioinformatic analysis of obtained data, limits the use of this method

in clinical practice even when certain pathogenic exome gene variants are clearly linked to the development of the diseases under study.

Interpretation of the study results

A preliminary analysis of the obtained results suggests that the number of exome gene variants detected in OML and OMSCC patients as compared to the reference human genome is rather high, yet most of these variants are presumably benign and have no effect on the development of the considered diseases. Nevertheless, it seems that the large number of detected variants for *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16* is not accidental: these genes are responsible for the formation of mucins that play an important role in the formation of protective mucosal barriers on epithelial surfaces, as well as participating in epithelial renewal and differentiation. Insufficient production or decreased functional activity of mucins can lead to the chronic damage of oral mucosal epithelial cells, which, in turn, may trigger keratosis and dysplasia, as well as a malignant transformation of epithelial cells. In order to assess the pathogenicity of the identified genetic variants and determine their involvement in the development of OML and OMSCC, further bioinformatics analysis of the obtained sequencing data is required.

CONCLUSION

Next-generation whole-exome sequencing of DNA samples isolated from the blood of patients with OML and OMSCC has been conducted in the Republic of Belarus for the first time. In the examined sample, the majority of germline mutations were found to be localized only in 19 exome genes; the greatest number of genetic variants in patients from both clinical groups were detected in *MUC3A*, *MUC4*, *MUC12*, and *MUC16* genes, i.e., 44.7% and 41.2% in the OML and OMSCC patient groups, respectively. Mucin genes encode epithelial proteins of the glycoprotein mucin family, playing an important role in the formation of protective mucosal barriers on epithelial surfaces, as well as participating in epithelial renewal and differentiation. The occurrence of pathological processes in oral mucosa may be attributed to the pathogenic variants of such genes, as the insufficient production or decreased functional activity of mucins may trigger both keratosis and a malignant transformation of epithelial cells.

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hameed M. Molecular diagnosis of soft tissue neoplasia: clinical applications and recent advances. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2014;14(8):961-977. DOI: 10.1586/14737159.2014.946909
2. Chen M., Zhao H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum. Genomics.* 2019;13(1):34. DOI: 10.1186/s40246-019-0220-8
3. Acosta A.M., Al Rasheed M.R.H., Pins M.R., Borgen K.R., Panchal D., Rogozinska M., Wiley E.L., Behm F.G., Mohapatra G. The role of next-generation sequencing in the differential diagnosis of composite neoplasms. *Hum. Pathol.* 2018;81:78-88. DOI: 10.1016/j.humpath.2018.06.022
4. Kalavrezos N., Scully C. Mouth Cancer for Clinicians. Part 1: Cancer. *Dent. Update.* 2015;42(3):250-252, 255-256, 259-2560. DOI: 10.12968/denu.2015.42.3.250
5. Abati S., Bramati C., Bondi S., Lissoni A., Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2020;17(24):9160. DOI: 10.3390/ijerph17249160
6. Ranganathan K., Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2019;23(1):19-27. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_13_19
7. Mao L. NOTCH mutations: multiple faces in human malignancies. *Cancer Prev. Res (Phila).* 2015;8(4):259-261. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0063
8. Gouvêa A.F., Santos Silva A.R., Speight P.M., Hunter K., Carlos R., Vargas P.A., de Almeida O.P., Lopes M.A. High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mcm2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Histopathology.* 2013;62(4):551-562. DOI: 10.1111/his.12036
9. Zarate A.M., Don J., Secchi D., Carrica A., Galindez Costa F., Panico R., Brusa M., Barra J.L., Brunotto M. Study of the TP53 codon 72

- polymorphism in oral cancer and oral potentially malignant disorders in Argentine patients. *Tumour. Biol.* 2017;39(5):1010428317699113. DOI: 10.1177/1010428317699113
10. Ribeiro I.P., Marques F., Barroso L., Rodrigues J., Caramelo F., Melo J.B., Carreira I.M. Genomic profile of oral squamous cell carcinomas with an adjacent leukoplakia or with an erythroleukoplakia that evolved after the treatment of primary tumor: A report of two cases. *Mol. Med. Rep.* 2017;16(5):6780-6786. DOI: 10.3892/mmr.2017.7428
 11. Krishna A., Singh S., Singh V., Kumar V., Singh U.S., Sankhwar S.N. Does Harvey-Ras gene expression lead to oral squamous cell carcinoma? A clinicopathological aspect. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2018;22(1):65-72. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP_246_17
 12. Chung C.M., Hung C.C., Lee C.H., Lee C.P., Lee K.W., Chen M.K., Yeh K.T., Ko Y.C. Variants in FAT1 and COL9A1 genes in male population with or without substance use to assess the risk factors for oral malignancy. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210901. DOI: 10.1371/journal.pone.0210901
 13. Huss W.J., Hu Q., Glenn S.T., Gangavarapu K.J., Wang J., Luce J.D., Quinn P.K., Brese E.A., Zhan F., Conroy J.M., Paragh G., Foster B.A., Morrison C.D., Liu S., Wei L. Comparison of SureSelect and NexteraExome Capture Performance in Single-Cell Sequencing. *Hum. Hered.* 2018;83(3):153-162. DOI: 10.1159/000490506
 14. Diaz-de Usera A., Lorenzo-Salazar J.M., Rubio-Rodríguez L.A., Muñoz-Barrera A., Guillen-Guio B., Marcelino-Rodríguez I., García-Olivares V., Mendoza-Alvarez A., Corrales A., Íñigo-Campos A., González-Montelongo R., Flores C. Evaluation of Whole-Exome Enrichment Solutions: Lessons from the High-End of the Short-Read Sequencing Scale. *J. Clin. Med.* 2020;9(11):3656. DOI: 10.3390/jcm9113656
 15. Corominas J., Smeekens S.P., Nelen M.R., Yntema H.G., Kamsteeg E.J., Pfundt R., Gilissen C. Clinical exome sequencing-Mistakes and caveats. *Hum. Mutat.* 2022;43(8):1041-1055. DOI: 10.1002/humu.24360
 16. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schrock A., Campbell B., Shlien A., Chmielecki J., Huang F., He Y., Sun J., Tabori U., Kennedy M., Lieber D.S., Roels S., White J., Otto G.A., Ross J.S., Garraway L., Miller V.A., Stephens P.J., Frampton G.M. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017;9(1):34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2
 17. Kanzi A.M., San J.E., Chimukangara B., Wilkinson E., Fish M., Ramsuran V., de Oliveira T. Next Generation Sequencing and Bioinformatics Analysis of Family Genetic Inheritance. *Front. Genet.* 2020;11:544162. DOI: 10.3389/fgene.2020.544162
 18. Feltes B.C., Poloni J.F., Nunes I.J.G., Faria S.S., Dorn M. Multi-Approach Bioinformatics Analysis of Curated Omics Data Provides a Gene Expression Panorama for Multiple Cancer Types. *Front. Genet.* 2020; 11: 586602. DOI: 10.3389/fgene.2020.586602
 19. Fox A.J., Hiemenz M.C., Lieberman D.B., Sukhadia S., Li B., Grubb J., Candrea P., Ganapathy K., Zhao J., Roth D., Alley E., Loren A., Morrisette J.J. Next Generation Sequencing for the Detection of Actionable Mutations in Solid and Liquid Tumors. *J. Vis. Exp.* 2016;(115):52758. DOI: 10.3791/52758
 20. Buzdugan L., Kalisch M., Navarro A., Schunk D., Fehr E., Bühlmann P. Assessing statistical significance in multivariable genome wide association analysis. *Bioinformatics.* 2016;32(13):1990-2000. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw128
 21. Kashyap B., Kullaa A.M. Regulation of mucin 1 expression and its relationship with oral diseases. *Arch. Oral. Biol.* 2020;117:104791. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104791
 22. Kumar M.H., Sanjai K., Kumarswamy J., Keshavaiah R., Papaiah L., Divya S. Expression of MUC1 mucin in potentially malignant disorders, oral squamous cell carcinoma and normal oral mucosa: An immunohistochemical study. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2016;20(2):214-218. DOI: 10.4103/0973-029X.185916
 23. Villa A., Celentano A., Glurich I., Borgnakke W.S., Jensen S.B., Peterson D.E., Delli K., Ojeda D., Vissink A., Farah C.S. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral. Dis.* 2019;25 Suppl 1(Suppl 1):64-78. DOI: 10.1111/odi.13087
 24. Bhatia R., Gautam S.K., Cannon A., Thompson C., Hall B.R., Aithal A., Banerjee K., Jain M., Solheim J.C., Kumar S., Batra S.K. Cancer-associated mucins: role in immune modulation and metastasis. *Cancer Metastasis. Rev.* 2019;38(1-2):223-236. DOI: 10.1007/s10555-018-09775-0
 25. Kasprzak A., Adamek A. Mucins: the Old, the New and the Promising Factors in Hepatobiliary Carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1288. DOI: 10.3390/ijms20061288

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Natalia A. Karpuk — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; General Dentistry and Prosthodontic Dentistry Department with a course at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Карпук Наталья Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры общей и ортопедической стоматологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0001-9991-7034>

Sergey P. Rubnikovich — Dr. Sci. (Med.), corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus; Prof.; Rector of Belarusian State Medical University.

Рубникович Сергей Петрович — доктор медицинских наук, член-корреспондент Национальной академии наук Беларуси; профессор; ректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-7450-3757>

Oksana Ch. Mazur — Researcher, Laboratory of Ecological Genetics and Biotechnology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus.

Мазур Оксана Чеславовна — научный сотрудник лаборатории экологической генетики и биотехнологии государственного

научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси».

<https://orcid.org/0000-0002-6093-4548>

Ivan V. Zhylytsov — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department for Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Жильцов Иван Викторович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-4912-2880>

Ivan Yu. Karpuk — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Dean of the Dental Faculty, Prof. at the Department for Evidence-Based Medicine and Clinical Diagnostics at the Faculty of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Карпук Иван Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент; декан стоматологического факультета, профессор кафедры доказательной медицины и клинической диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0001-9991-7035>

Alena P. Mikhalenka — Cand. Sci. (Biol.); Leading Researcher, Laboratory of Ecological Genetics and Biotechnology, Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus.

Михаленко Елена Петровна — кандидат биологических наук; ведущий научный сотрудник лаборатории экологической гене-

тики и биотехнологии государственного научного учреждения «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси».

<https://orcid.org/0000-0003-4543-2862>

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ: НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.М. Быков¹, Д.А. Любченко¹, К.А. Попов¹, А.Н. Столярова¹, М.А. Попова², О.В. Цымбалов¹,
Е.Е. Есауленко¹

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

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Тюляева, д. 16, г. Краснодар, 350080, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В наркологической практике диагностический процесс основывается на химико-токсикологическом определении субстрата интоксикации или его метаболита. Остаются нерешенными вопросы, связанные с лабораторным мониторингом и прогнозированием, которые могли бы сформировать основу вторичной профилактики. В качестве наиболее перспективных лабораторных маркеров наркопатологии рассматривают специфические белки нервной ткани. **Цель исследования** — определить изменения содержания в плазме крови больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ некоторых потенциальных биомаркеров наркопатологии белковой химической природы. **Методы.** Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края в течение 07.2021–07.2022 гг. В основную группу (2-я группа) был включен 31 больной с диагнозом «синдром зависимости от психоактивных веществ». Параллельно была набрана контрольная группа (1-я группа, $n = 15$) здоровых испытуемых лиц, которые наблюдались в рамках профмедосмотров. В плазме крови определяли содержание 5 белков: мозгового и глиального нейротрофических факторов, нейронспецифической энolahзы, альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B в процессе дезинтоксикационно-стабилизационного курса терапии и реабилитационного этапа. Статистический анализ данных был основан на расчете непараметрических критериев Манна — Уитни для сравнения показателей контрольной и опытной групп и критерия Вилкоксона для сравнения показателей одной группы, полученных на разных этапах наблюдения. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ Stat Plus версия 7 (Analyst Soft Inc., США). **Результаты.** В основную группу был включен 31 больной, но до конца наблюдения были доведены 18 больных с диагнозами «синдром зависимости от опиоидов» ($n = 11$) или «синдром зависимости от психостимуляторов» ($n = 7$). Больные выбывали из исследования по причине отказа от участия или прохождения реабилитационного курса, рецидива заболевания. Определение уровня нейротрофического фактора мозга в плазме крови на этапе поступления больных в стационар показало сниженное значение данного показателя на 45% ($p < 0,001$), а после реабилитационного курса наблюдалось сниженное значение данного показателя в 3,9 раза ($p < 0,001$). Содержание глиального нейротрофического фактора в плазме крови на этапе поступления в стационар превышало контрольные значения соответствующего параметра в 1,9 раза ($p < 0,001$), однако в дальнейшем данный параметр быстро возвращался к нормальным значениям. Определение содержания нейронспецифической энolahзы в плазме крови больных продемонстрировало также низкий уровень данного показателя, сниженный на 36% относительно контроля ($p < 0,001$), увеличивающийся до уровня контрольных значений к концу проведения реабилитации. **Заключение.** Получены данные, свидетельствующие о наличии изменений нейротрофических факторов в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов. Реабилитационный период характеризовался сравнительно быстрой нормализацией уровня нейротрофинов, однако уровень нейротрофического фактора мозга, несмотря на успешное проведение всего терапевтического курса, оставался сниженным, что может указывать на наличие изменений необратимого характера.

Ключевые слова: синдром зависимости, наркотики, опиоиды, психостимуляторы, белковые маркеры, нейротрофические факторы, реабилитация

Для цитирования: Быков И.М., Любченко Д.А., Попов К.А., Столярова А.Н., Попова М.А., Цымбалов О.В., Есауленко Е.Е. Анализ содержания белковых маркеров в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ: наблюдательное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 25–34. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-25-34>

Источники финансирования: Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/117.

Конфликт интересов: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Быков И.М. является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, 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 № 96 от 29.01.2021 г.

Вклад авторов: Быков И. М., Любченко Д. А., Попов К. А., Столярова А. Н., Попова М. А., Цымбалов О. В., Есауленко Е. Е. — разработка концепции и дизайна исследования; Любченко Д. А., Столярова А. Н., Попова М. А., Есауленко Е. Е. — сбор данных; Быков И. М., Попов К. А., Цымбалов О. В. — анализ и интерпретация результатов; Попов К. А., Есауленко Е. Е. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Быков И. М., Попов К. А. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Любченко Д. А., Столярова А. Н., Попова М. А., Цымбалов О. В., Есауленко Е. Е. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Быков Илья Михайлович; e-mail: ilya.bh@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350086, Россия

Получена: 16.09.2022/ Получена после доработки: 16.01.2023/ Принята к публикации: 13.03.2023

ANALYSIS OF PROTEIN MARKERS IN PLASMA OF PATIENTS WITH DRUG DEPENDENCE SYNDROME: OBSERVATIONAL CLINICAL STUDY

Iliya M. Bykov¹, Dmitry A. Lubchenko¹, Konstantin A. Popov¹, Angela N. Stolyarova¹, Munya A. Popova², Oleg V. Tsymbalov¹, Elena E. Esaulenko¹

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

²Narcological Dispensary, Krasnodar Krai, Tulyaeva str., 16, Krasnodar, 350080, Russia

ABSTRACT

Background. In drug addiction treatment, the diagnostic process is based on the chemical toxicological determination of the intoxication substrate or its metabolite. Laboratory monitoring and prediction issues that could form the basis of secondary prevention remain unresolved. Specific nervous tissue proteins are considered to be the most promising laboratory markers of drug pathology. **Objective** — to determine some potential biomarkers of protein-chemical nature in the plasma of patients with drug dependence syndrome. **Methods.** The study was conducted according to the design of an observational clinical trial at the Narcological Dispensary of Krasnodar Krai in the period from 07.2021 to 07.2022. The main group (group 2) included 31 patients diagnosed with substance dependence syndrome. The control group (group 1, $n = 15$) consisted of healthy subjects submitted to occupational medical examinations. During the detoxification-stabilization therapy and rehabilitation, 5 proteins were determined in the plasma: brain- and glial-derived neurotrophic factors, neuron-specific enolase, alpha-synuclein and calcium-binding protein S100B. Statistical analysis of the data involved the Mann-Whitney test for comparing the values of the control and experimental groups and the Wilcoxon test for comparing the values of one group obtained at different stages of observation. The calculations were carried out using StatPlus version 7 (AnalystSoft Inc., USA). **Results.** A total of 31 patients were included in the main group, 18 of them were followed up with a diagnosis of opioid dependence syndrome ($n = 11$) or psychostimulant dependence syndrome ($n = 7$). Patients dropped out of the study due to their refusal to participate in the study or undergo rehabilitation, or due to relapse of the disease. When admitted to the hospital, patients indicated a 45% decrease in brain-derived neurotrophic factor in the plasma ($p < 0.001$), and a 3.9-fold decrease after rehabilitation course ($p < 0.001$). Glial-derived neurotrophic factor in the plasma exceeded the controls 1.9 times ($p < 0.001$) upon admission to hospital, but rapidly returned to normal values thereafter. Level of neuron-specific enolase in the plasma was also poor, 36% lower than the controls ($p < 0.001$), but approached the control values by the end of rehabilitation. **Conclusion.** The study obtained data indicating the changes in neurotrophic factors in the blood plasma of patients with opioid or psychostimulant dependence. The rehabilitation period was marked by a relatively rapid improving level of neurotrophins; however, brain-derived neurotrophic factor remained reduced despite the successful treatment, which may indicate the irreversible changes. **Keywords:** dependence syndrome, drugs, opioids, psychostimulants, protein markers, neurotrophic factors, rehabilitation.

For citation: Bykov I.M., Lubchenko D.A., Popov K.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Tsymbalov O.V., Esaulenko E.E. Analysis of Protein Markers in Plasma of Patients with Drug Dependence Syndrome: Observational Clinical Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 25–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-25-34>

Funding. The study was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of the scientific project No. MFI-20.1/117.

Conflict of interest. One of the authors — Iliya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of editorial board of Kuban Scientific Medical Bulletin. The authors are not aware of any other potential conflict of interest relating to this manuscript.

Compliance with ethical standards. The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 96 of January 29, 2021.

Author contributions: Bykov I.M., Lubchenko D.A., Popov K.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Tsymbalov O.V., Esaulenko E.E. — concept statement, contribution to the scientific layout; Lubchenko D.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Esaulenko E.E. — data collection; Bykov I.M., Popov K.A., Tsymbalov O.V. — analysis and interpretation of results; Popov K.A., Esaulenko E.E. — literature review, statistical analysis; Bykov I.M., Popov K.A. — drafting the manuscript and preparing its final version; Lubchenko D.A., Stolyarova A.N., Popova M.A., Tsymbalov O.V., Esaulenko E.E. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Iliya M. Bykov; e-mail: ilya.bh@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350086, Russia

Received: 16.09.2022/ Received after revision: 16.01.2023/ Accepted: 13.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной проблемой современной психиатрии и наркологии является объективизация диагностического процесса. В наркологической практике диагностический процесс прежде всего основывается на химико-токсикологическом определении субстрата интоксикации, относящегося к группе наркотических веществ, или его метаболита [1, 2]. Тем не менее остаются нерешенными вопросы, связанные с лабораторным мониторингом и прогнозированием, которые могли бы сформировать основу вторичной профилактики. В качестве перспективных лабораторных маркеров наркопатологии рассматривают различные молекулы, образующиеся в организме больных в ответ на введение наркотической субстанции. Такими молекулами могут быть некоторые специфические белки нервной ткани, субстраты эндотоксикоза, нейромедиаторы и ферменты их обмена, рецепторы нейромедиаторов и антитела к ним, про- и противовоспалительные факторы, такие как цитокины, компоненты антиоксидантной системы и маркеры окислительного стресса [3–6]. Наиболее интересными ввиду более высокой специфичности являются белковые маркеры. В литературе представлен достаточно противоречивый анализ изменений содержания белков, тем не менее одними из наиболее перспективных являются такие белки, как мозговой нейротрофический фактор (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) и нейротрофический фактор глиальной клеточной линии (GDNF, glial cell line-derived neurotrophic factor), участвующие в регуляции роста и дифференцировки различных типов нейронов [7, 8]. К нейротрофическим факторам также относят белок S100B, галанин и др. Некоторые авторы рассматривают в качестве перспективных маркеров альфа-синуклеин, который значительно увеличен в сыворотке крови больных алкоголизмом, инсулиноподобный фактор роста-1, пролактин и др. [9–11]. Тем не менее литературные данные об изменениях уровня белков в крови больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов имеют отрывочный и противоречивый характер, что актуализирует необходимость систематизации данных и проведения комплексного сравнительного определения изменений отдельных белков [12–14].

Нейротрофические факторы (нейротрофины) представляют собой обширное семейство секретируемых белков, которые обеспечивают процессы регуляции выживания, пролиферации и дифференцировки клеток нервной ткани, а также имеют ведущее значение в регуляции пластичности в центральной нервной системе. Особое внимание заслуживают белки, связанные с нейромедиаторными системами, нарушения метаболизма которых во многом составляют основу формирования химических аддикций. К таким факторам прежде всего относят BDNF и GDNF, связанные преимущественно с серотонинергической (BDNF) и дофаминергической (GDNF) системами мозга [15], хотя такое деление достаточно условно. Так, известно, что в норме BDNF также имеет связь с другими нейромедиаторными системами, в частности с дофаминергической. Это подтверждается тем, что почти половина

дофаминергических нейронов, экспрессирующих тирозингидроксилазу, одновременно экспрессируют BDNF [16]. С другой стороны, данный нейротрофин наиболее распространен в головном мозге, поэтому нет ничего удивительного, что он широко представлен в разных типах нейронов. Экспрессия BDNF изменяется в широких пределах в ответ на действие различных стрессорных факторов, травму, гипогликемию, ишемию, повреждения головного мозга разного этиопатогенеза [17, 18].

Нарушения, связанные с экспрессией и метаболизмом BDNF, могут быть связаны с развитием химических аддикций [19–22]. Так, у больных алкоголизмом определяется изменение содержания BDNF в сыворотке крови, которое в определенной мере соответствует клинической картине заболевания — более низкий уровень наблюдается при интоксикации, однако на фоне абстинентного синдрома уровень BDNF возрастает [15, 23–25]. GDNF был выделен из культуры клеток глиомы и в настоящее время получил признание как фактор, необходимый для развития, поддержания и защиты нигростриатных дофаминергических нейронов.

Формирование наркотической зависимости, абстинентного синдрома и толерантности связано с нарушением функционирования различных физиологических и биохимических систем, в особенности с изменением активности нейромедиаторных систем. Три основные системы участвуют в формировании систем подкрепления: дофаминергическая, опиоидергическая, ГАМК-ергическая [26]. Каждая группа наркотических веществ характеризуется определенными особенностями, но для всех психоактивных веществ общей молекулярной мишенью фармакологического действия является система дофаминовой нейромедиации. Одним из основных компонентов формирования пристрастия является активация церебральной системы вознаграждения, центральным звеном которой являются дофаминергические нейроны A10 вентральной области покрышки [27].

Цель исследования — определение изменений содержания в плазме крови некоторых потенциальных биомаркеров наркопатологии белковой химической природы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Работа выполнена по дизайну наблюдательного клинического исследования. В исследование включен 31 больной с диагнозом «синдром зависимости от психоактивных веществ» и 15 здоровых испытуемых лиц, наблюдавшихся в рамках профмедосмотров.

Условия проведения

Больные наблюдались на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ НД), относительно здоровые испытуемые лица наблюдались на базе Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России). Лабораторный этап исследования выполнен на базе клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ НД и лаборатории кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Период проведения исследования: с июля 2021 по июль 2022 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Критерии включения в исследование для группы контроля: возраст 20–35 лет; мужской пол; отсутствие соматических патологий, состояние психического здоровья на момент обследования, наличие добровольного информированного согласия.

Критерии включения в исследование для основных групп: возраст 20–35 лет; мужской пол; верифицированный диагноз: «синдром зависимости от опиоидов» или «синдром зависимости от психостимуляторов», наличие добровольного информированного согласия в письменном виде.

Критерии не включения

Возраст старше 35 или моложе 20 лет; женский пол; наличие онкологических заболеваний; наличие острых или хронических болезней в фазе обострения, не относящихся к исследуемым нозологическим формам (например, декомпенсированная патология сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, почек, ВИЧ-инфекция и прочее); неврологические и психические расстройства; неконтролируемый прием лекарственных препаратов, прием биологически активных добавок, лекарственных трав, отягощенный аллергологический анамнез, отказ от включения в исследование.

Критерии исключения

Отказ от дальнейшего наблюдения, отказ от прохождения реабилитационно-противорецидивного этапа лечения, рецидив заболевания (определение психоактивных веществ в биологических жидкостях в процессе реабилитации).

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Отбор испытуемых лиц включал установление диагноза «синдром зависимости от психоактивных веществ» (опиоиды или психостимуляторы) на основании клинической диагностики в соответствии с клиническими рекомендациями [1]. Факт употребления наркотиков был подтвержден химико-токсикологическим определением наркотического вещества или его метаболита в крови и/или моче.

Подбор участников в группы

Выборка участников исследования формировалась сплошным методом. В основную группу (2-я группа) был включен 31 больной, но до конца наблюдения были доведены 18 больных с диагнозами «синдром зависимости от опиоидов» ($n = 11$) или «синдром зависимости от психостимуляторов» ($n = 7$). Параллельно была набрана контрольная группа (1-я группа, $n = 15$) здоровых испытуемых лиц, которые наблюдались в рамках профмедосмотров.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

В плазме крови определяли содержание 5 белков: мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофических факторов, нейронспецифической энolahзы (NSE), альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B, которые исходя из анализа литературных данных нам представлялись наиболее перспективными маркерами для лабораторной оценки состояния больных с синдромом наркотической зависимости.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

У лиц контрольной группы осуществляли однократный забор крови для проведения биохимических исследований на содержание белковых маркеров. Наблюдение за больными 2-й группы было разделено на 2 традиционных этапа: этап дезинтоксикационно-стабилизационного курса терапии (18–20 дней) и реабилитационно-противорецидивный этап (4–6 месяцев). В начале каждого этапа и по его окончанию выполняли забор крови для лабораторных исследований. Таким образом, исследования содержания белковых маркеров в плазме крови больных выполняли 4 раза (рис. 1). Проведение дезинтоксикационно-стабилизационного курса терапии основывалось на коррекции психических расстройств, инфузионной детоксикационной терапии, применении гепатопротекторов и витаминотерапии. Реабилитация проводилась в 3 традиционных этапа: адаптационный, интеграционный и стабилизационный. Все больные, отобранные для проведения исследования, имели исходный средний реабилитационный потенциал. Проведение реабилитационного курса включало психотерапевтические и физиотерапевтические мероприятия, а также медикаментозную коррекцию. В зависимости от этапа и текущего состояния больные получали лекарственные средства из группы нейролептиков, антидепрессантов, блокаторов опиатных рецепторов, гепатопротекторов, ноотропов и витаминов.

В плазме крови определяли содержание 5 белков: мозгового (BDNF) и глиального (GDNF) нейротрофических факторов, нейронспецифической энolahзы (NSE), альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B, которые исходя из анализа литературных данных нам представлялись наиболее перспективными маркерами для лабораторной оценки состояния больных с синдромом наркотической зависимости. Определение концентрации белков в биологической жидкости было основано на иммуноферментном методе, реализованном в наборах реагентов Cloud-Clone Corp. (США). Выполнение лабораторного этапа исследования осуществляли на базе кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с использованием мультимодального планшетного ридера Fluostar Omega (BMG, Германия), вспомогательного лабораторного оборудования и программного обеспечения.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Искажающими факторами, способными самостоятельно влиять на уровень определяемых белковых маркеров в сыворотке или плазме крови, прежде всего являются заболевания психиатрического профиля, органические поражения центральной нервной системы. Данные факторы были нивелированы на этапе формирования выборок за счет внесения их в состав критериев невключения. Также косвенным свидетельством отсутствия заметного влияния органических поражений центральной нервной системы может быть низкий уровень классических периферических маркеров поражения нервной ткани — белков S100 и NSE.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистический анализ данных был основан на расчете непараметрических критериев Манна — Уитни для сравнения показателей контрольной и опытной групп и критерия Вилкоксона для сравнения показателей одной группы, полученных на разных этапах наблюдения. Выбор критериев был обоснован сравнительно небольшим объемом выборок и отличием распределения показателей от нормального закона. В качестве уровня статистически значимой степени различий меж-

ду группами была принята вероятность ошибки гипотезы не более 5%. Проведение расчетов осуществляли с помощью программ StatPlus версия 7 (AnalystSoft Inc., США). В иллюстративном материале статьи данные представлены в виде медианного значения показателей, 1-го и 3-го квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Для проведения исследования были сформированы две группы (рис. 1). В основную группу (2-я группа) был включен 31 больной, но до конца наблюдения были доведены 18 больных с диагнозами «синдром зависимости от опиоидов» ($n = 11$) или «синдром зависимости от психостимуляторов» ($n = 7$). Больные выбывали из исследования по причине отказа от участия или отказа от прохождения реабилитационного курса, а также по причине рецидива заболевания, подтвержденного обнаружением психоактивных веществ в биологических жидкостях. Параллельно была набрана контрольная группа (1-я группа, $n = 15$) здоровых испытуемых лиц, которые наблюдались в рамках профмедосмотров (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Испытуемые лица, включенные в контрольную и опытную группы, были сопоставимы по полу (все мужчины) и возрасту. Возраст мужчин 1-й группы составлял 29 (25–32) лет, 2-й группы — 29 (26–32) лет.



Рис. 1. Блок-схема проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig 1. Schematic diagram of the scientific layout.

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Основные результаты исследования

Проведенные исследования позволили выявить статистически значимые изменения трех белковых маркеров из пяти изученных на разных этапах наблюдения больных с синдромом зависимости от психостимуляторов и опиоидов относительно контрольных показателей, полученных при исследовании относительно здоровых добровольцев. Определение уровня мозгового нейротрофического фактора в плазме крови на этапе поступления больных 2-й группы в стационар показало сниженное значение данного показателя на 45% (рис. 2). Проведение курсов дезинтоксикационной и психофармакологической терапии способствовало поддержанию в крови более высокого уровня анализируемого нейротрофического фактора, соответствующего контрольным значениям показателя. Однако к окончанию реабилитационного курса наблюдалось снижение уровня данного показателя в 3,9 раза ниже контрольного показателя.

Определение содержания нейротрофического фактора глиальной клеточной линии показало противоположные описанным выше результатам для BDNF. Так, уже на этапе поступления в стационар в фазе обострения синдрома зависимости от опиоидов или психостимуляторов содержание GDNF в плазме крови превышало контрольные значения соответствующего параметра в 1,9 раза (рис. 3). Проведение курса лечения и реабилитации способствовало постепенному снижению уровня анализируемого белкового маркера до контрольных цифр уже к началу реабилитации с сохранением данной тенденции на протяжении всего периода наблюдений.

Определение содержания нейронспецифической энolahзы в плазме крови больных 2-й группы продемонстрировало низкий уровень данного показателя, сниженный

на 36% относительно контроля, а также отсутствие ответа на проведение дезинтоксикационно-стабилизационного курса лечения (рис. 4). Тем не менее к концу проведения реабилитационных мероприятий содержание нейронспецифической энolahзы увеличивалось до уровня контрольных значений аналогичного параметра.

Определение в плазме крови больных 2-й группы содержания альфа-синуклеина и кальций-связывающего белка S100B не выявило каких-либо статистически значимых различий от значений соответствующих параметров контрольной группы (14,0 (13,9–14,8) нг/мл S100B; 4,6 (4,3–4,9) нг/мл альфа-синуклеина). При этом не было выявлено каких-либо изменений ни в фазе обострения синдрома зависимости от наркотических веществ, ни в процессе проведения лечебных и реабилитационных мероприятий. Отсутствие резко увеличенного содержания в плазме крови белков S100B и NSE свидетельствует о низкой вероятности или выраженности цитолитического синдрома, характеризующегося разрушением клеток ЦНС.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты в ходе исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Определение уровня BDNF и NSE в плазме крови на этапе поступления больных 2-й группы в стационар показало сниженное значение данного показателя на 45 и 36% соответственно, а после реабилитационного курса наблюдалось сниженное значение уровня BDNF в 3,9 раза, но увеличение уровня энolahзы до контрольных значений. Содержание GDNF в плазме крови на этапе поступления в стационар превышало контрольные значения соответ-

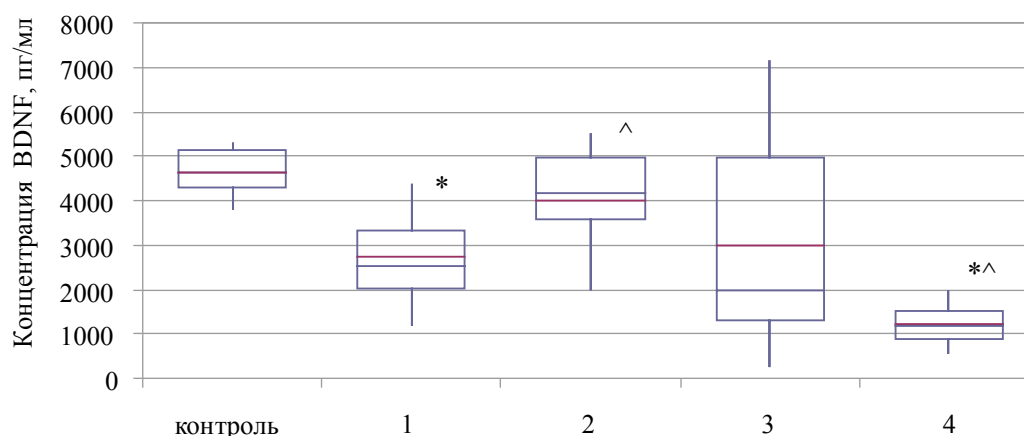


Рис. 2. Содержание мозгового нейротрофического фактора в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ (Me (Q1–Q3)).

Примечание: рисунок выполнен авторами; * — статистически значимые различия между показателями контрольной и основной группы; ^ — статистически значимые различия от показателя предыдущего этапа наблюдения. Сокращения: BDNF — нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor).

Fig. 2. Brain-derived neurotrophic factor in plasma of patients with drug dependence syndrome (Me (Q1–Q3)).

Note: performed by the authors; * — statistically significant differences between indicators of the control and main group; ^ — statistically significant differences from indicator of previous stage of observation. Abbreviations: BDNF is a brain-derived neurotrophic factor.

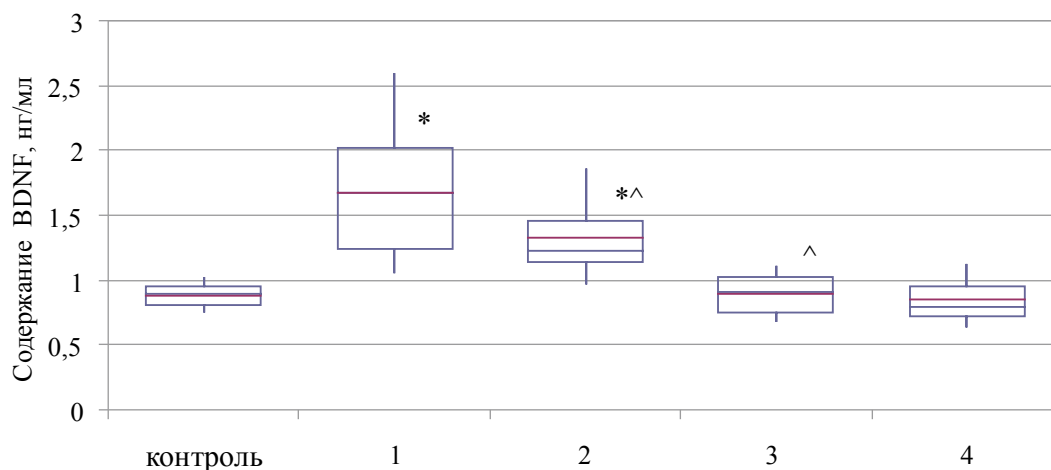


Рис. 3. Содержание глиального нейротрофического фактора в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ (Ме (Q1–Q3)).

Примечание: рисунок выполнен авторами; * — статистически значимые различия между показателями контрольной и основной группы; ^ — статистически значимые различия от показателя предыдущего этапа наблюдения. Сокращения: BDNF — нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor).

Fig. 3. Glial-derived neurotrophic factor in plasma of patients with drug dependence syndrome (Me (Q1–Q3)).

Note: performed by the authors; * — statistically significant differences between indicators of the control and main group; ^ — statistically significant differences from indicator of previous stage of observation. Abbreviations: BDNF is a brain-derived neurotrophic factor.

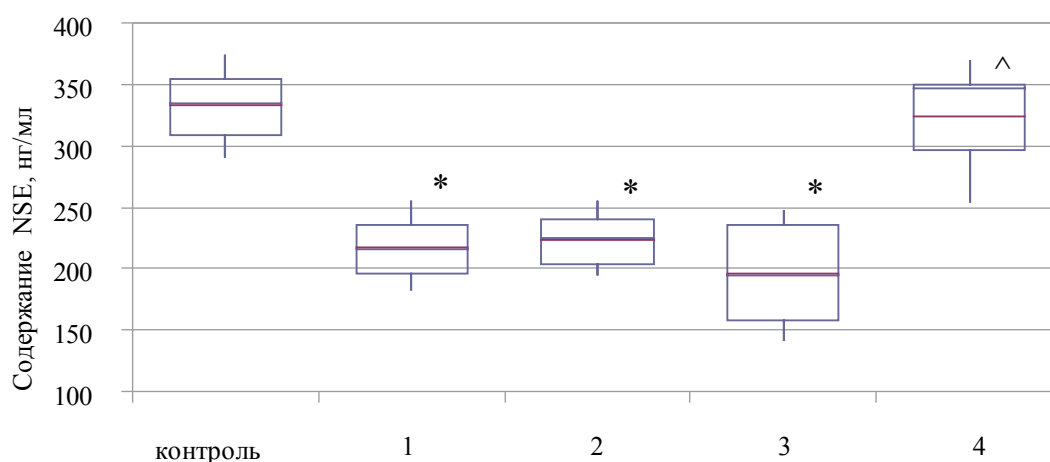


Рис. 4. Содержание нейронспецифической эналазы в плазме крови больных с синдромом зависимости от наркотических веществ (Ме (Q1–Q3)).

Примечание: рисунок выполнен авторами; * — статистически значимые различия между показателями контрольной и основной группы; ^ — статистически значимые различия от показателя предыдущего этапа наблюдения. Сокращения: NSE — нейронспецифическая эналаза (neuron-specific enolase).

Fig. 4. Neuron-specific enolase in plasma of patients with drug dependence syndrome (Me (Q1–Q3)).

Note: performed by the authors; * — statistically significant differences between indicators of the control and main group; ^ — statistically significant differences from indicator of the previous stage of observation. Abbreviations: NSE is a neuron-specific enolase.

вующего параметра в 1,9 раза, однако в дальнейшем данный параметр быстро возвращался к нормальным значениям.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования были получены на небольших выборках пациентов. Для дальнейшего развития выполненной работы необходимо проведение исследования с большим объемом выборки, большей про-

должительностью и возможным разделением основной группы на подгруппы в зависимости от типа употребляемого психоактивного вещества.

Интерпретация результатов исследования

Разнонаправленный характер изменений уровня нейротрофических факторов в плазме крови может свидетельствовать о специфическом влиянии наркотических веществ на метаболизм клеток нервной ткани. Более

низкий уровень мозгового нейротрофического фактора и нейронспецифической энolahзы может косвенно указывать на наличие дистрофических процессов, а также уменьшение общего количества и активности нейронов в ЦНС [28]. Уровень экспрессии и синтеза мозгового нейротрофического фактора связан с процессами нейрогенеза и нейропластичности [14]. В пользу предположения о снижении общего количества клеток также свидетельствует сохранение низкого содержания BDNF даже после полноценного реабилитационного периода, длительность которого составляла более 6 месяцев. Снижение содержания мозгового, на фоне увеличенного уровня глиального нейротрофического фактора можно также рассматривать как функциональные изменения, связанные с особенностями влияния наркотиков на нейромедиаторный обмен.

Считается, что BDNF связан с серотонинергической нейромедиаторной системой, тогда как GDNF считается преимущественно дофаминергическим [13]. Эти две нейромедиаторные системы находятся в антагонистических отношениях, что может характеризоваться разнонаправленными изменениями связанных с ними нейротрофических факторов. Нарушения медиаторного обмена, в частности усиление синтеза и секреции дофамина, снижение скорости его инактивации на ранних стадиях или адаптивное снижение образования катехоламинов, снижение количества их рецепторов в более поздние сроки, являются ведущими патобиохимическими механизмами формирования синдрома зависимости от наркотических веществ [27]. Активация системы вознаграждения сопровождается увеличением синтеза дофамина, снижение выброса дофамина характерно для развития абстинентного синдрома. Так, действие психоактивных веществ приводит к секреции дополнительных порций дофамина из крупных пузырьков синапса, некоторые наркотические вещества непосредственно стимулируют постсинаптические дофаминовые рецепторы. Это действие может сопровождаться положительно окрашенными эмоциональными переживаниями и развитием галлюцинаций. Свободный дофамин быстро инактивируется по одному из механизмов, включая работу моноаминоксидазы, или возвращается в депо. На фоне увеличения выброса дофамина развивается компенсаторное снижение чувствительности рецепторного аппарата.

Регулярное поступление наркотиков в организм человека приводит истощению запасов нейромедиатора, что на фоне стимуляции «нормальной» интенсивности сопровождается недостаточной реакцией системы подкрепления. Это сопровождается ухудшением настроения, ощущением слабости, утомляемостью, эмоциональным дискомфортом, депрессивными расстройствами. Возникает желание приема очередной дозы наркотического вещества для купирования вышеописанных расстройств. Действительно, введение в этих условиях наркотика сти-

мулирует выброс дофамина из депо, что временно нивелирует его относительный дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Формируется «порочный круг», который лежит в основе развития психической зависимости от психоактивных веществ. Определение уровня дофамина в сыворотке крови может дать ценную диагностическую информацию [16]. Увеличенные значения концентрации дофамина характерны для абстинентного синдрома, а также для начального периода ремиссии. Прогрессирование ремиссии, однако, характеризуется снижением уровня дофамина в крови. Поддержание в головном мозге низкой концентрации дофамина может быть основой сохранения патологического влечения к наркотикам и формирования в последующем рецидивов заболевания [27].

Полученные в исследовании данные изменения уровня мозгового нейротрофического фактора, особенно в конце реабилитационного периода, в целом согласуются с описанными в литературе изменениями уровня дофамина в периоде ремиссии. Это также косвенно подтверждает предположения о причинах разнонаправленных изменений белков BDNF и GDNF. Однако в лабораторной диагностике предпочтительнее может оказаться определение более стабильных белковых маркеров, чем быстро инактивируемых биогенных аминов. Также полученные данные подтверждают, что даже после полноценного реабилитационного курса сохраняется высокий риск формирования рецидивов, обусловленный относительно низкой активностью дофаминергической системы, что было опосредовано низким уровнем BDNF.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, были получены данные, свидетельствующие о наличии изменений некоторых белковых маркеров (BDNF, GDNF, NSE) в плазме крови больных с синдромом зависимости от опиоидов или психостимуляторов как в фазе обострения, так и в процессе лечения и реабилитации. Реабилитационный период характеризовался сравнительно быстрой нормализацией уровня GDNF и NSE, однако уровень BDNF, несмотря на успешное проведение всего терапевтического курса, в течение минимум 6 месяцев оставался сниженным, что может указывать на наличие изменений необратимого характера в ЦНС больных, злоупотребляющих веществами, относящимися к группе наркотиков. Кроме того, учитывая известную связь BDNF с дофаминергической нейромедиаторной системой, низкий уровень анализируемого белка может свидетельствовать о сохранении дефицита дофамина даже по окончании реабилитационного периода и существовании высокого риска рецидивов заболевания. Определение данных белковых маркеров может потенциально использоваться для лабораторного мониторинга эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий наркопатологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Брюн Е.А., Агибалова Т.В., Бедина И.А., Бузик О.Ж., Винникова М.А., Кошкина Е.А., Михайлов М.А., Надеждин А.В., Поплевченков К.Н., Тетенюва Е.Ю. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации. Проект. *Наркология*. 2019; 18(2): 3–59. DOI: 10.25557/1682-8313.2019.01.03.3-59
2. Винникова М.А., Ежкова Е.В., Булатова Р.А. Терапевтические стратегии модификационной профилактики при синдроме зависимости, вызванном сочетанным употреблением психоактивных веществ: обзор данных литературы. *Профилактическая медицина*. 2018; 21(2): 61–67. DOI: 10.17116/profmed201821261-67
3. Винникова М.А., Ежкова Е.В., Булатова Р.А. Therapeutic strategies for modification prevention in polydrug abuse: a review of literature data. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018; 21(2): 61–67 (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201821261-67
4. Ветрова М.В., Палаткин В.Я., Проценко Е.А., Боровская В.Г., Ирхина М.Д., Белова О.Г., Тусова О.В., Блохина Е.А., Бушара Н.М., Ярославцева Т.С., Холодная А.Н., Лизнов Д.А., Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э. Гормональные биомаркеры стресса и когнитивные функции больных ВИЧ-инфекцией с опиоидной зависимостью. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022; 11(3): 112–119. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-112-119
5. Vetrova M.V., Palatkin V.Ya., Protsenko E.A., Borovskaya V.G., Irkhina M.D., Belova O.G., Tussova O.V., Blokhina E.A., Bushara N.M., Yaroslavtseva T.S., Kholodnaia A.N., Lioznov D.A., Krupitsky E.M., Zvartau E.E. Stress hormone biomarkers and cognitive functions among HIV-positive patients with opioid use disorder. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022; 11(3): 112–119 (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-112-119
6. Crist R.C., Reiner B.C., Berrettini W.H. A review of opioid addiction genetics. *Curr. Opin. Psychol.* 2019; 27: 31–35. DOI: 10.1016/j.copsyc.2018.07.014
7. Svidlov A., Drobotenko M., Basov A., Gerasimenko E., Malysheko V., Elkina A., Baryshev M., Dzhimak S. DNA Dynamics under Periodic Force Effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jul 23; 22(15): 7873. DOI: 10.3390/ijms22157873. PMID: 34360636; PMCID: PMC8345943
8. Zhang Z., Wu H., Peng Q., Xie Z., Chen F., Ma Y., Zhang Y., Zhou Y., Yang J., Chen C., Li S., Zhang Y., Tian W., Wang Y., Xu Y., Luo H., Zhu M., Kuang Y.Q., Yu J., Wang K. Integration of Molecular Inflammatory Interactome Analyses Reveals Dynamics of Circulating Cytokines and Extracellular Vesicle Long Non-Coding RNAs and mRNAs in Heroin Addicts During Acute and Protracted Withdrawal. *Front. Immunol.* 2021; 12: 730300. DOI: 10.3389/fimmu.2021.730300
9. Levchenko A., Malov S., Antonik A., Protsvetkina A., Rybakova K.V., Kanapin A., Yakovlev A.N., Nenasteva A.Y., Nikolishin A.E., Cherkasov N., Chuprova N.A., Blagonravova A.S., Sergeeva A.V., Zhilyaeva T.V., Denisenko M.K., Gainetdinov R.R., Kibitov A.O., Krupitsky E.M. A Genome-Wide Association Study Reveals a BDNF-Centered Molecular Network Associated with Alcohol Dependence and Related Clinical Measures. *Biomedicine*. 2022; 10(12): 3007. DOI: 10.3390/biomedicine10123007
10. Xu X., Ji H., Liu G., Wang Q., Liu H., Shen W., Li L., Xie X., Zhou W., Duan S. A significant association between BDNF promoter methylation and the risk of drug addiction. *Gene*. 2016; 584(1): 54–59. DOI: 10.1016/j.gene.2016.03.010
11. Gupta R., Kaiser B., He L., Hiekkalinna T.S., Zheutlin A.B., Therman S., Ollikainen M., Ripatti S., Perola M., Salomaa V., Milani L., Cannon T.D., Madden PAF, Korhonen T., Kaprio J., Loukola A. Neuregulin signaling pathway in smoking behavior. *Transl. Psychiatry*. 2017; 7(8): e1212. DOI: 10.1038/tp.2017.183
12. Быков И.М., Попов К.А., Любченко Д.А., Попова М.А., Сафронова Е.Е., Сторожук А.П., Федотова Е.Е. Изменение содержания белковых маркеров поражения нервной ткани у больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021; 16(3): 277–280. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16065
13. Bykov I.M., Popov K.A., Lubchenko D.A., Popova M.A., Safronova E.E., Storozhuk A.P., Fedotova E.E. Changes in the content of protein markers referring to the nervous tissue damage in patients with psychoactive substance dependence syndrome. *Medical News of North Caucasus*. 2021; 16(3): 277–280 (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2021.16065
14. Clergue-Duval V., Vrillon A., Jeanblanc J., Questel F., Azuar J., Fouquet G., Mouton-Liger F., Rollet D., Hispard E., Bouaziz-Amar E., Bloch V., Dereux A., Cognat E., Marie-Claire C., Laplanche J.L., Bellivier F., Paquet C., Naassila M., Vorspan F. Plasma tau, NfL, GFAP and UCHL1 as candidate biomarkers of alcohol withdrawal-associated brain damage: A pilot study. *Addict. Biol.* 2022; 27(6): e13232. DOI: 10.1111/adb.13232
15. Zhang J., Zhang X., Su H., Tao J., Xie Y., Han B., Lu Y., Wei Y., Sun H., Wang Y., Wu W., Zou S., Liang H., Zoghbi A.W., Tang W., He J. Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels during opiate withdrawal. *Neurosci. Lett.* 2014; 571: 61–65. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.04.048
16. Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга. *Биохимия*. 2017; 82(3): 449–459. DOI: 10.1134/S0006297917030099
17. Popova N.K., Ilchibaeva T.V., Naumenko V.S. Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain. *Biochemistry (Moscow)*. 2017; 82(3): 308–317 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0006297917030099
18. Douma E.H., de Kloet E.R. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020; 108: 48–77. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.015
19. Поплевченков К.Н., Агибалова Т.В., Застрожин М.С., Бузик О.Ж. Полиморфизм гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у пациентов с зависимостью от психостимуляторов. *Наркология*. 2021; 20(1): 32–38. DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.32-38
20. Poplevchenkov K.N., Agibalova T.V., Zastrozhin M.S., Buzik O.Zh. Brain neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphism in patients with addiction of psychostimulants. *Narcology*. 2021; 20(1): 32–38 (In Russ.). DOI: 10.25557/1682-8313.2021.01.32-38
21. Liu D., Tang Q.Q., Yin C., Song Y., Liu Y., Yang J.X., Liu H., Zhang Y.M., Wu S.Y., Song Y., Juarez B., Ding H.L., Han M.H., Zhang H., Cao J.L. Brain-derived neurotrophic factor-mediated projection-specific regulation of depressive-like and nociceptive behaviors in the mesolimbic reward circuitry. *Pain*. 2018; 159(1): 175. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001083
22. Швайковская А.А., Жанаева С.Я., Евсюкова А.В., Тихонова М.А., Даниленко К.В., Афтanas Л.И. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) и его диагностическая значимость при измерении в крови: аналитический обзор. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 3(71): 105–110. DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.27
23. Shvaikovskaya A.A., Zhanaeva S.Y., Evsyukova A.V., Tikhonova M.A., Danilenko K.V., Aftanas L.I. Brain neurotrophic factor (BDNF) and its diagnostic significance when measured in blood: analytical review. *Yakut Medical Journal*. 2020; 3(71): 105–110 (In Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2020.71.27
24. Li X., Wolf M.E. Multiple faces of BDNF in cocaine addiction. *Behav. Brain. Res.* 2015; 279: 240–254. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.11.018
25. Pitts E.G., Taylor J.R., Gourley S.L. Prefrontal cortical BDNF: A regulatory key in cocaine- and food-reinforced behaviors. *Neurobiol. Dis.* 2016; 91: 326–335. DOI: 10.1016/j.nbd.2016.02.021
26. Ornell F., Hansen F., Schuch F.B., Pezzini Rebelatto F., Tavares A.L., Scherer J.N., Valerio A.G., Pechansky F., Paim Kessler F.H., von Diemen L. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders:

- A systematic review and meta-analysis. *Drug. Alcohol. Depend.* 2018; 193: 91–103. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036
23. Girard M., Carrier P., Loustaud-Ratti V., Nubukpo P. BDNF levels and liver stiffness in subjects with alcohol use disorder: Evaluation after alcohol withdrawal. *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* 2021; 47(2): 191–198. DOI: 10.1080/00952990.2020.1833211
 24. Köhler S., Klimke S., Hellweg R., Lang U.E. Serum brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor concentrations change after alcohol withdrawal: preliminary data of a case-control comparison. *Eur. Addict. Res.* 2013;19(2): 98–104. DOI: 10.1159/000342334
 25. Ren W., Tao J., Wei Y., Su H., Zhang J., Xie Y., Guo J., Zhang X., Zhang H., He J. Time-Dependent Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Decline During Methamphetamine Withdrawal. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(5): e2604. DOI: 10.1097/MD.0000000000002604
 26. Абрамец И.И., Кузнецов Ю.В., Евдокимов Д.В., Зайка Т.О. Анализ нейрофизиологических и нейрохимических механизмов субсиндромов поведенческого депрессивного синдрома. *Университетская клиника*. 2019; 2(31): 66–79. DOI: 10.26435/UC.V0I2(31).303
 - Abramets I.I., Kuznetsov Yu.V., Evdokimov D.V., Zayka T.O. Analysis of the neurophysiological and neurochemical mechanisms of subsyndromes of behavioral depressive syndrome. *University Clinic*. 2019; 2(31): 66–79 (In Russ.). DOI: 10.26435/UC.V0I2(31).303
 27. Uhl G.R., Koob G.F., Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann. NY Acad. Sci.* 2019; 1451(1): 5–28. DOI: 10.1111/nyas.13989
 28. Geoffroy H., Noble F. BDNF During Withdrawal. *Vitam. Horm.* 2017; 104: 475–496. DOI: 10.1016/bs.vh.2016.10.009

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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.

Ilya M. Bykov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1787-0040>

Любченко Дмитрий Александрович — кандидат медицинских наук; доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Dmitry A. Lubchenko — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9207-4546>

Попов Константин Андреевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Konstantin A. Popov — Cand. Sci. (Med.); Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3649-1361>

Столярова Анжела Николаевна — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Angela N. Stolyarova — Research Assistant, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5817-130X>

Попова Муня Андреевна — врач психиатр-нарколог диспансерно-поликлинического отделения № 1 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Munya A. Popova — Psychiatrist-Narcologist, Dispensary-Polyclinic Unit No. 1, Narcological Dispensary, Krasnodar Krai.

<https://orcid.org/0000-0001-8206-6043>

Цымбалов Олег Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Oleg V. Tsybalov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Surgical Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6203-9272>

Есауленко Елена Евгеньевна — доктор биологических наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Elena E. Esaulenko — Dr. Sci. (Biology), Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9386-8049>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-35-43>



УДК 616.728.3:617:615.83

© И.И. Радыш, Л.С. Круглова, В.В. Бояринцев, Н.В. Васильченко

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКЦИИ ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ: НЕРАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

И.И. Радыш¹, Л.С. Круглова², В.В. Бояринцев², Н.В. Васильченко³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Старовольнская, д. 10, г. Москва, 121352, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а, г. Москва, 121359, Россия

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Разрыв передней крестообразной связки является самой распространенной травмой коленного сустава, особенно у людей молодого возраста, ведущих здоровый и активный образ жизни. Концепция качества жизни динамично развивается, расширяются сферы ее применения в различных областях медицины для всесторонней оценки эффективности проводимого лечения и реабилитации. **Цель исследования** — оценка эффективности применения комплексной индивидуальной физической реабилитации пациентов после ранней и отсроченной артроскопической реконструкции передней крестообразной связки. **Методы.** Исследование являлось открытым простым нерандомизированным, включившим 834 пациента с разрывом передней крестообразной связки коленного сустава. Первую группу составил 431 человек, пластику передней крестообразной связки проводили в ранние сроки: со второй недели по шестую, вторую — 403 пациента, реконструкция передней крестообразной связки прошла в поздние сроки, с седьмой недели до 1 года включительно. Каждая группа была разделена на две подгруппы: основную, в которой проводили восстановительное лечение и комплексную индивидуальную реабилитацию, и контрольную — восстановительное лечение в соответствии со стандартом послеоперационного лечения. Исследование проведено в отделении травматологии, ортопедии и медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации. Включение пациентов в исследование осуществлялось с 2016 по 2021 г. Продолжительность периода наблюдения каждого пациента была равна одному году. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). При помощи непараметрических критериев: *U*-критерия Манна — Уитни и *T*-критерия Вилкоксона проводили сравнение независимых выборок. **Результаты.** В распределении по полу, возрасту и индексу массы тела статистических различий не выявлено. Сравнительный анализ медиан шкал опросника Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey у пациентов до операции между основными и контрольными подгруппами в обеих группах статистически достоверных различий не выявил ($p > 0,05$). При анализе медиан до реконструкции ПКС установлено значимое снижение в группах по сравнению с данными популяционных исследований ($p < 0,0001$, *U*-критерий Манна — Уитни). Установлены статистически значимые различия в эффективности лечения пациентов спустя 1 год после пластики ПКС и комплексной индивидуальной реабилитации по данным суммарных показателей физического и психического компонентов здоровья Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey. Так, в основных подгруппах значения медиан эффективности лечения статистически значимо выше, чем у контрольных, независимо от сроков выполнения пластики передней крестообразной связки ($p < 0,001$, *U*-критерий Манна — Уитни). Результаты свидетельствуют о более высоких значениях медиан эффективности у пациентов основной подгруппы 1-й группы, чем других подгрупп ($p < 0,001$, *U*-критерий Манна — Уитни). Изучение корреляционных отношений выявило более высокую тесноту связи между медианами физического и психического компонентов здоровья в основной подгруппе первой группы, коэффициент корреляции равен 0,76, чем в основной подгруппе второй группы, где коэффициент = 0,67. **Заключение.** Важным результатом проведенного исследования являются полученные данные эффективности по шкалам физического компонента здоровья и психического компонента здоровья, свидетельствующие о том, что спустя год после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки и индивидуальной реабилитации установлена преимущественная эффективность лечения пациентов основной подгруппы первой группы по сравнению с другими подгруппами.

Ключевые слова: эффективность, качество жизни, реабилитация, передняя крестообразная связка, ранняя и отложенная артроскопическая реконструкция

Для цитирования: Радыш И.И., Круглова Л.С., Бояринцев В.В., Васильченко Н.В. Эффективность физической реабилитации после реконструкции передней крестообразной связки: нерандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 35–43. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-35-43>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия) протокол № 1 от 22.01.2016 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

Вклад авторов: Радыш И. И., Круглова Л. С., Бояринцев В. В., Васильченко Н. В. — разработка концепции и дизайна исследования; Радыш И. И., Круглова Л. С., Бояринцев В. В., Васильченко Н. В. — сбор данных; Радыш И. И. — анализ и интерпретация результатов; Радыш И. И. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Радыш И. И., Круглова Л. С. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Бояринцев В. В., Васильченко Н. В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Радыш Иван Иванович; e-mail: dr-ivo@yandex.ru; пр-т Ленинский, д. 83, к. 2, кв. 46, г. Москва, 119261, Россия

Получена: 05.09.2022/ Получена после доработки: 24.01.2023/ Принята к публикации: 10.03.2023

EFFICACY OF PHYSICAL REHABILITATION AFTER ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT RECONSTRUCTION: NON-RANDOMIZED TRIAL

Ivan I. Radysh¹, Larisa I. Kruglova², Valery V. Boyarintsev², Nikita V. Vasilchenko³

¹Clinical Hospital No. 1, Starovolynskaya str., 10, Moscow, 121352, Russia

²Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Marshala Tymoshenko str., 19, block 1A, Moscow, 121359, Russia

³Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russia

ABSTRACT

Background. Anterior cruciate ligament rupture is the most common knee joint injury, especially in young people with a healthy and active lifestyle. The concept of quality of life has been dynamically developing. The scope of its application is expanding in various fields of medicine to provide a comprehensive assessment of treatment and rehabilitation efficacy. **Objective** — to assess the feasibility of complex individual physical rehabilitation of patients after early and delayed arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament (ACL). **Methods.** Open simple non-randomized trial enrolled 834 patients with the anterior cruciate ligament rupture of the knee joint. In the first group (431 patients), ACL plastic surgery was performed in the early stages — between weeks 2 and 6. In the second group (403 patients), ACL reconstruction was performed in the later stages — from week 7 to 1 year, inclusive. Each group was divided into two subgroups — the main one, in which restorative treatment and comprehensive individual rehabilitation were carried out, and the control group, with rehabilitation treatment in accordance with the standards of postoperative treatment. The study was conducted in Traumatology, Orthopedics and Medical Rehabilitation Unit of Clinical Hospital No. 1. Patients were included in the trial from 2016 to 2021. The follow-up period for each patient was one year. Statistical data processing was performed by means of Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., USA). Independent samples were compared using non-parametric criteria: Mann — Whitney *U*-test and Wilcoxon *T*-test. **Results.** No statistical differences were found in the distribution according to gender, age and body mass index. A comparative analysis of scale medians of Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (MOSSF-36), conducted in patients before surgery, revealed no statistically significant differences ($p > 0.05$) between the main and control subgroups in both groups. Analyzing medians before ACL reconstruction showed a significant decrease in comparison with population studies ($p < 0.0001$, Mann — Whitney *U*-test). The analysis of physical and mental component summaries via MOSSF-36 revealed statistically significant differences in the effectiveness of treatment of patients in 1 year after ACL plastic surgery and complex individual rehabilitation. Thus, in the main subgroups, the values of treatment efficacy medians were significantly higher than in the control ones, regardless of the timing of ACL plastic surgery ($p < 0.001$, Mann — Whitney *U*-test). The results testify to higher median efficacy values in patients of the main subgroup of group 1 than in other subgroups ($p < 0.001$, Mann — Whitney *U*-test). The study of correlative relationships demonstrated a stronger relationship between the medians of physical and mental component summaries in the main subgroup of the first group (correlation coefficient = 0.76), if compared to the main subgroup of the second group (coefficient = 0.67). **Conclusion.** The study testified to the treatment efficacy proved using the scales of physical and mental component summaries. They demonstrated more significant treatment efficacy one year after arthroscopic ACL reconstruction and individual rehabilitation in the main subgroup of group 1 than in the other subgroups.

Keywords: efficacy, quality of life, rehabilitation, anterior cruciate ligament, early and delayed arthroscopic reconstruction

For citation: Radysh I.I., Kruglova L.I., Boyarintsev V.V., Vasilchenko N.V. Efficacy of Physical Rehabilitation after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Non-Randomized Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 35–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-35-43>

Funding. No sponsorship was received for this study.

Compliance with ethical standards. The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Peoples' Friendship University of Russia (Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, Russia), Minutes No. 1 of January 22, 2016. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

Author contributions: Radysh I.I., Kruglova L.S., Boyarintsev V.V., Vasilchenko N.V. — concept statement and contribution to the scientific layout; Radysh I.I., Kruglova L.S., Boyarintsev V.V., Vasilchenko N.V. — data collection; Radysh I.I. — analysis and interpretation of

results; Radysh I.I. — literature review, statistical analysis; Radysh I.I., Kruglova L.S. — drafting of the manuscript and preparing its final version; Boyarintsev V.V., Vasilchenko N.V. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Ivan I. Radysh; e-mail: dr-ivo@yandex.ru; Leninsky Ave., 83/2, apt 46, Moscow, 119261, Russia

Received: 05.09.2023/ **Received after revision:** 24.01.2023/ **Accepted:** 10.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Современное направление развития науки в медицине связано с исследованием качества жизни (КЖ) [1–3]. Это свидетельствует о повышенном интересе ученых разных областей науки к КЖ, которое проявляется в развитии концепции целостного взгляда на человека и становлению биопсихосоциального подхода в медицине [4–6]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни является личным восприятием своего собственного жизненного плана в контексте систем культуры и ценностей, в которых человек живет в соответствии со своими целями, ожиданиями, стандартами и интересами [7]. Концепция КЖ динамично развивается, расширяются сферы ее применения в различных областях медицины и здравоохранения¹ [8–12], для всесторонней оценки эффективности проводимого лечения и реабилитации [13–15].

Известно, что ранняя пластика передней крестообразной связки (ПКС) в течение первых двух месяцев после травмы считается эффективным способом снижения риска повреждений мениска и суставного хряща, а также повышает возможности вернуться к занятию спортом [16–18]. При отсроченной реконструкции, более 3-х месяцев, наблюдается повышенный риск повреждения внесуставных капсульно-связочных структур мениска и развития посттравматического остеоартрита [19, 20].

Для достижения полного восстановления функции коленного сустава после артроскопической реконструкции ПКС необходима соответствующая и тщательно разработанная стратегия послеоперационной физической реабилитации, позволяющая безопасно и эффективно вернуться к функциональной деятельности в повседневной жизни и спорте, предотвращая преждевременное развитие остеоартрита коленного сустава [18, 21–23]. Поэтому восстановление функции коленного сустава и возвращение к соревновательному спорту без повторных травм и хорошее качество жизни являются ключевыми факторами, определяющими успех физической реабилитации пациентов [2–27].

В связи с этим оценка эффективности лечения с помощью субъективного опросника качества жизни Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (MOSSF-36) спустя 1 год после ранней и отсроченной реконструкции ПКС с применением физической реабилитации является весьма актуальной проблемой, изучение которой позволит скоординировать процесс восстановления функции коленного сустава.

Цель исследования — оценка эффективности применения комплексной индивидуальной физической реабили-

тации пациентов в зависимости от сроков проведения артроскопической реконструкции передней крестообразной связки.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн построен в виде стратификационного исследования (нерандомизированное), которое проведено среди 834 пациентов после выполнения артроскопической реконструкции ПКС коленного сустава.

Критерии соответствия

Критерии включения

Изолированный разрыв ПКС, добровольное подписанное информированное согласие; согласие пациента на исследование.

Критерии исключения

Наличие сочетанных травм.

Критерии исключения

Отказ пациента от обследования.

Условия проведения

Исследование проведено в отделении травматологии, ортопедии и медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации.

Продолжительность исследования

Исследование пациентов проводилось с 2016 по 2021 г. включительно. Продолжительность периода наблюдения пациентов 1 год.

Описание медицинского вмешательства

Артроскопическая пластика ПКС коленного сустава проведена с использованием свободного ауто трансплантата из сухожилий полусухожильной и нежной мышц. У всех пациентов использовалась идентичная комбинация фиксаторов — «пуговица» для бедра (Endobutton Smith & Nephew, Rigid Loop J&J, Великобритания) и интерферентный винт (BIORCI Smith & Nephew; Absolute, Milagro J&J, Великобритания) для большеберцовой кости.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Оценка у пациентов эффективности артроскопической реконструкции ПКС с применением и без применения комплексной индивидуальной реабилитации.

Дополнительные исходы исследования

Не предусмотрены.

¹ Федулова Д.В., Бердюгин К.А. *Физическая реабилитация спортсменов после травмы передней крестообразной связки и мениска коленного сустава с применением баланс-тренинга* / Под ред. Белокрылова Н.М. Екатеринбург: 2022. 124 с. ISBN: 978-5-604724-38-5.

Анализ в подгруппах

Пациенты с диагнозом разрыва изолированной ПКС коленного сустава были разделены на две группы по срокам проведения хирургического лечения. Первая группа: пластику ПКС проводили в ранние сроки, со 2-й недели по 6-ю включительно. Во вторую группу вошли пациенты, которым была проведена отсроченная пластика ПКС, с 7-й недели до 1 года. Каждая группа пациентов была разделена на две подгруппы — основную и контрольную.

Методы регистрации исходов

Эффективность лечения пациентов с разрывом ПКС оценивали с помощью субъективного опросника MOSSF-36 в ходе динамического наблюдения до и через год после операции и проводимой комплексной индивидуальной реабилитации.

Качество жизни оценивали с помощью международного стандартизированного опросника MOSSF-36 [28]. Опросник MOSSF-36 состоит из 36 вопросов, объединенных в 8 шкал, которые оцениваются в баллах (от 0 до 100). Максимальное значение шкалы равняется 100 баллам, а минимальное — 0 баллов. Результаты указывают: чем выше балл по шкале, тем более высокий уровень КЖ респондента. Количественно оцениваются два интегральных показателя. Шкалы: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), физическая боль (ФБ) и общее состояние здоровья (ОЗ) — сгруппированы в физический компонент здоровья (ФКЗ). Шкалы: жизненная активность (ЖА), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) и психологическое здоровье (ПЗ) — сгруппированы в психический компонент здоровья (ПКЗ).

Использовали формулу для расчета эффективности лечения:

$$r(x_1, x_2) = \frac{x_1 - x_2}{\max\{x_1, x_2\}}$$

где x_1 — данные до лечения, x_2 — данные после лечения.

Результаты эффективности представлены в условных единицах от 0 до 1. Чем выше значения по шкале, тем более высокая оценка эффективности восстановления пациента после реконструкции ПКС и проводимой комплексной индивидуальной реабилитации.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Предварительного расчета выборки не проводили.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Предварительно проводили анализ данных рассматриваемых показателей на вид распределения (критерий Шапиро — Уилка для проверки нормальности закона распределения). При помощи непараметрических критериев: U -критерия Манна — Уитни и T -критерия Вилкоксона проводили сравнение независимых выборок. Критический уровень значимости (p) в работе при проверке статистических гипотез принимался = 0,05. Показатели непараметрических выборок: медианы (Me), первый (Q_1) и третий (Q_3) кварти-

ли в формате Me (Q_1 ; Q_3). Корреляционный анализ для определения взаимосвязи показателей проведен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена, статистически значимая связь при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование включены 834 пациента с диагнозом разрыва изолированной ПКС коленного сустава, которые разделены на две группы по срокам проведения хирургического лечения. Первая группа — 431 человек, пластику ПКС проводили в ранние сроки, со 2-й недели по 6-ю включительно. Группу разделили на основную подгруппу ($n = 153$) и контрольную ($n = 278$). Во вторую группу вошли 403 пациента, им была проведена отсроченная пластика ПКС, с 7-й недели до 1 года включительно. Группа также была разделена на основную подгруппу ($n = 151$) и контрольную ($n = 252$). Блок-схема дизайна проведенного исследования представлена на рисунке 1.

Пациенты основных подгрупп, помимо восстановительного лечения, получали комплексную индивидуальную реабилитацию, которая включала механотерапию и физиотерапию (высокочастотная магнитотерапия, импульсные токи, фонофорез), гидрокинезиотерапию, криотерапию и электромиостимуляцию. Программа реабилитации рассчитана на 6 недель. Пациенты контрольной группы получили восстановительное лечение в соответствии со стандартом послеоперационного лечения.

Анализ медиан антропометрических параметров не выявил значимых статистически достоверных различий между группами ($p > 0,05$). По возрасту в 1-й группе основной подгруппы медиана составила 29 лет (26–37) и в контрольной = 31 год (27–38); во 2-й группе — 31 год (27–36) и 30 лет (26–36) соответственно. По ИМТ в 1-й группе основной подгруппы медиана = 23,6 кг/м² (22,4–25,9), в контрольной = 24,2 (22,3–26,4); во 2-й группе по подгруппам медиана = 24,3 (22,6–26,1) и 24,4 (23,2–26,5) соответственно. Это говорит о том, что группы сформированы корректно.

Основные результаты исследования

В таблице 1 отражены медианы показателей шкал опросника SF-36 до артроскопической реконструкции ПКС коленного сустава. При анализе значения медиан выявлено значимое снижение в группах по сравнению с данными популяционных исследований [5, 29, 30]. Сравнительный анализ значений медиан шкал опросника SF-36 у пациентов между основными и контрольными подгруппами в обеих группах статистически достоверных различий не выявил ($p > 0,05$).

При анализе значений медиан шкал ФФ, РФФ, ФБ, ОЗ, отражающих суммарные показатели физического компонента здоровья (ФКЗ), установлено, что медианы в подгруппах 1-й группы были статистически значимо снижены по сравнению с медианами в подгруппах 2-й группы ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни). Так, значительно более низкие медианы шкал ФФ и РФФ говорят о том, что у пациентов 1-й группы в большей мере ограничена физическая активность, чем во второй.



Рис. 1. Блок-схема проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям TREND). Сокращения: ПКС — передняя крестообразная связка; MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36.

Fig. 1. Schematic diagram of the scientific layout.

Note: performed by the authors (according to TREND recommendations). Abbreviations: ПКС — anterior cruciate ligament (ACL); MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36.

При этом медианы шкалы ФБ, характеризующие восприятие интенсивности боли, статистически более значимо снижены в подгруппах 1-й группы по сравнению с медианами в подгруппах второй группы ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни). Достоверны отличия медиан преимущественно по шкале ОЗ, характеризующие более высокую оценку состояния здоровья во 2-й группе по сравнению с первой, что можно связать со временем получения травмы.

Анализ полученных данных показал, что медианы шкал ЖА, СФ, РЭФ, ПЗ, характеризующих интегральный показатель психического компонента здоровья (ПКЗ), статистически более значимо снижены в подгруппах 1-й группы, чем во второй ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни). Это говорит о значительном снижении жизненной активности и наличии тревожных переживаний в подгруппах пациентов, которым реконструкцию проводили на ранних сроках после травмы.

Следует отметить, что самые низкие значения медиан по шкалам РЭФ и СФ наблюдались в подгруппах 1-й группы. Это свидетельствует о том, что у лиц на ранних сроках

после травмы резко снижается физическое самочувствие и ухудшается эмоциональное состояние. При этом пациенты 2-й группы более высоко оценивали свою жизненную активность и психологическое состояние ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни).

В таблице 2 представлены данные, указывающие на достоверную положительную динамику у пациентов через 1 год относительно предоперационного периода по всем параметрам КЖ ($p < 0,0001$, T -критерий Вилкоксона).

Анализ медиан показателей опросника SF-36 позволил оценить эффективность проведенной реабилитации, где в основных подгруппах медианы выше по всем шкалам, чем в контрольных, независимо от сроков хирургического лечения ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни).

После физической реабилитации у пациентов основной подгруппы, которым реконструкция ПКС выполнена на ранних сроках, установлена наиболее выраженная положительная динамика по сравнению с основной подгруппой оперированных на поздних сроках после получения травмы ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни).

Таблица 1. Параметры качества жизни MOSSF-36 (в баллах) у пациентов до реконструкции передней крестообразной связки (Me (Q1; Q3))

Table 1. MOSSF-36 health status indicators (scores) in patients prior to ACL reconstruction (Me (Q1; Q3))

Шкалы MOSSF-36	Первая группа		Вторая группа	
	Основная (n = 153)	Контрольная (n = 278)	Основная (n = 151)	Контрольная (n = 252)
ФФ	15 (15–20)	15 (10–15)	45 (45–50)*	40 (35–40)*
РФФ	0 (0–0)	0 (0–0)	25 (25–25)*	25 (25–25)*
ФБ	32 (32–42)	31 (22–41)	42 (42–51)*	41 (32–42)*
ОЗ	57 (55–57)	55 (52–55)	62 (62–67)*	60 (57–62)*
ЖА	45 (45–50)	45 (40–50)	55 (50–65)*	55 (50–60)*
СФ	38 (25–38)	31 (25–31)	50 (50–63)*	50 (38–50)*
РЭФ	0 (0–0)	0 (0–0)	33,3 (37,5–50)*	33,3 (33,3–33,3)*
ПЗ	56 (52–56)	52 (48–52)	60 (56–64)*	60 (52–60)*
ФКЗ	28,1 (26,4–30,5)*	28,4 (26,9–31,2)*	36,4 (34,3–38,5)	35,9 (33,5–37,4)
ПКЗ	41,0 (39,1–43,4)*	40,2 (38,7–43,1)*	44,6 (42,2–47,3)	43,5 (41,6–46,5)

Примечание: таблица составлена авторами; * — $p < 0,001$, U-критерий Манна — Уитни. Сокращения: MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36; ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; ФБ — физическая боль; ОЗ — общее состояние здоровья; ФКЗ — физический компонент здоровья; ЖА — жизненная активность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психологическое здоровье; ПКЗ — психический компонент здоровья.

Note: compiled by the authors; * — $p < 0.001$, Mann — Whitney U-test. Abbreviations: MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36; ФФ — physical functioning; РФФ — physical role functioning; ФБ — bodily pain; ОЗ — general health perceptions; ФКЗ — physical component summary; ЖА — vitality; СФ — social role functioning; РЭФ — emotional role functioning; ПЗ — mental health; ПКЗ — mental component summary.

Таблица 2. Параметры качества жизни MOSSF-36 (в баллах) у пациентов спустя 1 год после пластики передней крестообразной связки и реабилитации (Me (Q₁; Q₃))Table 2. MOSSF-36 health status indicators (scores) in patients 1 year after ACL reconstruction and rehabilitation (Me (Q₁; Q₃))

Шкалы MOS SF-36	Первая группа		Вторая группа	
	Основная (n = 153)	Контрольная (n = 278)	Основная (n = 151)	Контрольная (n = 252)
ФФ	95 (90–95)*#	90 (80–90)*#	90 (90–95)#	85 (80–90)#
РФФ	100 (100–100)*#	75 (75–100)*#	100 (75–100)#	75 (75–100)#
ФБ	92 (88–100)*#	84 (80–88)*#	90 (88–94)#	80 (74–84)#
ОЗ	92 (87–92)*#	84 (82–87)*#	87 (87–92)#	82 (77–87)#
ЖА	90 (90–95)*#	85 (80–85)*#	85 (85–90)#	80 (75–85)#
СФ	100 (88–100)*#	88 (88–100)*#	88 (88–100)#	75 (75–88)#
РЭФ	100 (100–100)*#	67 (67–100)*#	100 (67–100)#	67 (67–100)#
ПЗ	92 (88–92)*#	84 (80–88)*#	88 (88–92)#	80 (80–84)#
ФКЗ	56,9 (54,6–57,5)*#	53,8 (52,5–56,3)*#	54,6 (51,9–55,6)#	51,7 (50,6–54,3)#
ПКЗ	59,8 (58,3–61,2)	57,2 (56,2–58,9)*#	57,6 (54,8–60,5)#	54,3 (53,7–56,8)#

Примечание: таблица составлена авторами; * — $p < 0,001$, U-критерий Манна — Уитни; # — $p < 0,0001$, T-критерий Вилкоксона. Сокращения: MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36; ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое физическое функционирование; ФБ — физическая боль; ОЗ — общее состояние здоровья; ФКЗ — физический компонент здоровья; ЖА — жизненная активность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психологическое здоровье; ПКЗ — психический компонент здоровья.

Note: compiled by the authors; * — $p < 0.001$, Mann — Whitney U-test; # — $p < 0.0001$, Wilcoxon T-test. Abbreviations: MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36; ФФ — physical functioning; РФФ — physical role functioning; ФБ — bodily pain; ОЗ — general health perceptions; ФКЗ — physical component summary; ЖА — vitality; СФ — social role functioning; РЭФ — emotional role functioning; ПЗ — mental health; ПКЗ — mental component summary.

В результате анализа полученных данных установлено, что через год после реконструкции и физической реабилитации значения медиан физического и психического компонентов здоровья статистически значимо повысились у всех пациентов по сравнению с предоперационными показателями ($p < 0,0001$, T -критерий Вилкоксона). Полученные результаты по шкалам ФКЗ и ПКЗ достигли уровня практически здоровых лиц [5, 29, 30].

Через 1 год при анализе медиан по шкалам ФКЗ и ПКЗ пациенты основной подгруппы 1-й группы субъективно статистически более значимо оценили функциональное состояние коленного сустава и психологическое благополучие после физической реабилитации, чем пациенты других подгрупп ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни). При изучении корреляционных отношений выявлена более высокая теснота связи между медианами ФКЗ и ПКЗ в основной подгруппе 1-й группы, коэффициент корреляции равен 0,76, чем в основной подгруппе 2-й группы, где коэффициент = 0,67.

В результате анализа полученных данных (табл. 3) установлены статистически значимые различия в эффективности лечения пациентов спустя 1 год после пластики ПКС и комплексной индивидуальной реабилитации по данным суммарных показателей ФКЗ и ПКЗ опросника SF-36. Так, в основных подгруппах значения медиан эффективности лечения статистически значимо выше, чем у контрольных, независимо от сроков выполнения пластики ПКС ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни). При этом результаты свидетельствуют о более высоких значениях медианы эффективности у пациентов основной подгруппы 1-й группы, чем других подгрупп ($p < 0,001$, U -критерий Манна — Уитни).

При проведении корреляционного анализа установлена более высокая теснота связи между медианами эффективности по шкалам ФКЗ и ПКЗ в основных и контрольных подгруппах. При этом коэффициент корреляции в основной подгруппе 1-й группы между медианами эффективности ФКЗ и ПКЗ равен 0,79, контрольной = 0,71; а во второй группе 0,74 и 0,59 соответственно. Это позволяет говорить об установлении более высокой прямой взаимосвязи после операции и реабилитации между медианами эффективности по шкалам ФКЗ и ПКЗ у пациентов основной подгруппы 1-й группы по сравнению с другими подгруппами.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

Нежелательные явления

Не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Важным результатом проведенного исследования являются полученные данные эффективности по шкалам ФКЗ и ПКЗ свидетельствующие о том, что спустя 1 год после артроскопической реконструкции ПКС и индивидуальной реабилитации установлена преимущественная эффективность лечения пациентов основной подгруппы 1-й группы по сравнению с другими подгруппами

Обсуждение основного результата исследования

По данным литературы, оценка КЖ используется как в качестве инструмента получения исчерпывающего представления о тяжести течения заболевания, так и для оценки эффективности лечения и реабилитации. При этом важным показателем эффективности проводимой физической реабилитации является улучшение качества жизни пациентов [31, 32].

Установлено, что у пациентов 1-й группы до операции по шкале ФКЗ выявлены значительно более низкие медианы, что приводило к ограничению физической активности и снижению качества жизни. Наши данные согласуются с результатами работ других авторов [25, 32], где показано, что разрыв ПКС коленного сустава отрицательно влияет на субъективную оценку КЖ пациентов на ранних сроках полученной травмы.

Согласно научным обзорам особый интерес представляет использование субъективного опросника MOSSF-36 при оценке состояния здоровья, эффективности лечения пациентов после реконструкции ПКС и реабилитации [22, 25, 26]. В настоящем исследовании показано, что проведенная комплексная индивидуальная реабилитация достоверно улучшила качество жизни по MOSSF-36, что свидетельствует о восстановлении стабильности и кинематики коленного сустава, а также значительном повышении физической активности и улучшении психологического благополучия пациентов.

Таблица 3. Значения эффективности спустя 1 год после пластики передней крестообразной связки и индивидуальной реабилитации (Me (Q_1 ; Q_3))

Table 3. Treatment efficacy (arb. units) 1 year after ACL reconstruction and physical rehabilitation (Me (Q_1 ; Q_3))

Шкалы MOSSF-36	Первая группа		Вторая группа	
	Основная ($n = 153$)	Контрольная ($n = 278$)	Основная ($n = 151$)	Контрольная ($n = 252$)
ФКЗ, усл. ед.	0,59* (0,54–0,61)	0,46* (0,42–0,51)	0,48 (0,41–0,48)	0,39 (0,35–0,44)
ПКЗ, усл. ед.	0,45* (0,38–0,46)	0,36* (0,33–0,42)	0,37 (0,32–0,41)	0,30 (0,25–0,36)

Примечание: таблица составлена авторами; * — $p < 0,0001$, U -критерий Манна — Уитни. Сокращения: MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36; ФКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психический компонент здоровья.

Note: compiled by the authors; * — $p < 0.0001$, Mann — Whitney U-test. Abbreviations: MOSSF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36; ФКЗ — physical component summary; ПКЗ — mental component summary.

Многие авторы в своих работах показали, что оценка качества жизни считается одним из важнейших параметров эффективности проводимой физической реабилитации [31, 33, 34]. В настоящем исследовании показана значимая эффективность у пациентов основных подгрупп после проведенной физической реабилитации, практически не испытывающих ограничений в выполнении физических нагрузок, обладая высоким уровнем психических, личностных и функциональных качеств.

Ограничения исследования

Не выявлены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Spronk I., Geraerds A.J.L.M., Bonsel G.J., de Jongh M.A.C., Polinder S., Haagsma J.A. Correspondence of directly reported and recalled health-related quality of life in a large heterogeneous sample of trauma patients. *Qual. Life. Res.* 2019; 28(11): 3005–3013. DOI: 10.1007/s11136-019-02256-z
2. Перельман Н.Л. История и методологические основания представлений о качестве жизни. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2019; (72): 112–119. DOI: 10.12737/artide_5d0ad216a56793.6456mi
Perelman N.L. History and methodological basics of quality of life conceptions. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2019; (72): 112–119 (In Russ.). DOI: 10.12737/artide_5d0ad216a56793.6456mi
3. Данцигер Д.Г., Филимонов С.Н., Андриевский Б.П., Часовников К.В. Качество жизни населения глазами организатора здравоохранения. *Медицина в Кузбассе.* 2022; 2: 35–38. DOI: 10.24412/2687-0053-2022-2-35-38
Dantsiger D.G., Filimonov S.N., Andrievsky B.P., Chasovnikov K.V. Quality of life of the population in the eyes of the organizer of health care. *Medicine in Kuzbass.* 2022; 2: 35–38 (In Russ.). DOI: 10.24412/2687-0053-2022-2-35-38
4. Zheng S., He A., Yu Y., Jiang L., Liang J., Wang P. Research trends and hot spots of health-related quality of life: a bibliometric analysis from 2000 to 2019. *Health Qual. Life Outcomes.* 2021; 19(1): 130. DOI: 10.1186/s12955-021-01767-z
5. Nilsson E., Festin K., Lowén M., Kristenson M. SF-36 predicts 13-year CHD incidence in a middle-aged Swedish general population. *Qual. Life. Res.* 2020; 29(4): 971–975. DOI: 10.1007/s11136-019-02362-y
6. Soldevila-Domenech N., Forero C.G., Alayo I., Capella J., Colom J., Malmusi D., Mompert A., Mortier P., Puértolas B., Sánchez N., Schiaffino A., Vilagut G., Alonso J. Mental well-being of the general population: direct and indirect effects of socioeconomic, relational and health factors. *Qual. Life. Res.* 2021; 30(8): 2171–2185. DOI: 10.1007/s11136-021-02813-5
7. Kruihof N., Haagsma J.A., Karabatzakis M., Cnossen M.C., de Munter L., van de Ree C.L.P., de Jongh M.A.C., Polinder S. Validation and reliability of the Abbreviated World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-BREF) in the hospitalized trauma population. *Injury.* 2018; 49(10): 1796–1804. DOI: 10.1016/j.injury.2018.08.016
8. Martinec R., Pinjatela R., Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis — a preliminary study. *Acta Clin. Croat.* 2019; 58(1): 157–166. DOI: 10.20471/acc.2019.58.01.20
9. Filbay S., Pandya T., Thomas B., McKay C., Adams J., Arden N. Quality of Life and Life Satisfaction in Former Athletes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2019; 49(11): 1723–1738. DOI: 10.1007/s40279-019-01163-0
10. Williams T., Burley D., Evans L., Robertson A., Hardy L., Roy S., Lewis D. The structural validity of the IKDC and its relationship with quality of life following ACL reconstruction. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2020; 30(9): 1748–1757. DOI: 10.1111/sms.13738
11. Jenkins S.M., Guzman A., Gardner B.B., Bryant S.A., Del Sol S.R., McGahan P., Chen J. Rehabilitation After Anterior Cruciate Ligament Injury: Review of Current Literature and Recommendations. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 2022; 15(3): 170–179. DOI: 10.1007/s12178-022-09752-9
12. Larose G., Leiter J., Peeler J., McRae S., Stranges G., Rollins M., Davidson M., MacDonald P. Quality of life during the wait for ruptured anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *Can. J. Surg.* 2022; 65(2): E269–E274. DOI: 10.1503/cjs.007820
13. Plachel F., Jung T., Bartek B., Rüttershoff K., Perka C., Gwinner C. The subjective knee value is a valid single-item survey to assess knee function in common knee disorders. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2022; 142(8): 1723–1730. DOI: 10.1007/s00402-021-03794-3
14. Waldron K., Brown M., Calderon A., Feldman M. Anterior Cruciate Ligament Rehabilitation and Return to Sport: How Fast Is Too Fast? *Arthrosc. Sports. Med. Rehabil.* 2022; 4(1): e175–e179. DOI: 10.1016/j.asmr.2021.10.027
15. Gokeler A., Dingenen B., Hewett T.E. Rehabilitation and Return to Sport Testing After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Where Are We in 2022? *Arthrosc. Sports. Med. Rehabil.* 2022; 4(1): e77–e82. DOI: 10.1016/j.asmr.2021.10.025
16. Filbay S.R. Early ACL reconstruction is required to prevent additional knee injury: a misconception not supported by high-quality evidence. *Br. J. Sports Med.* 2019; 53(8): 459–461. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099842
17. Sonesson S., Gauffin H., Kvist J. Early knee status affects self-reported knee function 1 year after non-surgically treated anterior cruciate ligament injury. *Phys. Ther. Sport.* 2021; 50: 173–183. DOI: 10.1016/j.ptsp.2021.05.007
18. Monaco E., Iannotti F., Carrozzo A., Annibaldi A., Marzilli F., Nurzia M., Indelli P.F., Ferretti A. Quick Recovery and No Arthrofibrosis in Acute Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: a Prospective Trial of Early versus Delayed Reconstruction. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal.* 2021; 11(2): 324–332. DOI: 10.32098/mltj.02.2021.16
19. Kim S.H., Han S.J., Park Y.B., Kim D.H., Lee H.J., Pujol N. A systematic review comparing the results of early vs delayed ligament surgeries in single anterior cruciate ligament and multiligament knee injuries. *Knee Surg. Relat. Res.* 2021; 33(1): 1. DOI: 10.1186/s43019-020-00086-9
20. Cristiani R., Janarv P.M., Engström B., Edman G., Forssblad M., Ståhlman A. Delayed Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Increases the Risk of Abnormal Pre-reconstruction Laxity, Cartilage, and Medial Meniscus Injuries. *Arthroscopy.* 2021; 37(4): 1214–1220. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.11.030
21. Feye A.P. Effects of different protocols of strength training in postoperative rehabilitation of anterior cruciate ligament: a review. *MOJ Sports Med.* 2018; 2(2): 78–82. DOI: 10.15406/mojm.2018.02.00051
22. Badawy C.R., Jan K., Beck E.C., Fleet N., Taylor J., Ford K., Waterman B.R. Contemporary Principles for Postoperative Rehabilitation and Return to Sport for Athletes Undergoing Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthrosc. Sports Med. Rehabil.* 2022; 4(1): e103–e113. DOI: 10.1016/j.asmr.2021.11.002
23. Nelson C., Rajan L., Day J., Hinton R., Bodendorfer B.M. Postoperative Rehabilitation of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review. *Sports Med Arthrosc. Rev.* 2021; 29(2): 63–80. DOI: 10.1097/JSA.0000000000000314
24. Буйлова Т.В., Болотов Д.Д. Организация процесса реабилитации пациентов с ампутациями конечностей с позиции современной концепции физической и реабилитационной медицины. *Вестник*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение индивидуальной реабилитации у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на ранних сроках после разрыва ПКС, значительно повышает качество жизни по данным опросника MOSSF-36 и обеспечивает значительную физическую активность и психическое здоровье пациентов.

Параметры качества жизни по данным опросника MOSSF-36 в динамике можно рассматривать как индикатор оценки эффективности проведенного лечения и реабилитации у пациентов, перенесших артроскопическую реконструкцию изолированной ПКС.

- восстановительной медицины. 2020; 96(2): 7–12. DOI: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-7-12
- Builova T.V., Bolotov D.D. Organization of rehabilitation process in patients after limb amputations from the position of physical and rehabilitation medicine modern concept. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2020; 96(2): 7–12 (In Russ.). DOI: 10.38025/2078-1962-2020-96-2-7-12
25. Beard D.J., Davies L., Cook J.A., Stokes J., Leal J., Fletcher H., Abram S., Chegwin K., Greshon A., Jackson W., Bottomley N., Dodd M., Bourke H., Shirkey B.A., Paez A., Lamb S.E., Barker K., Phillips M., Brown M., Lythe V., Mirza B., Carr A., Monk P., MorgadoAreia C., O’Leary S., Haddad F., Wilson C., Price A.; ACL SNNAP Study Group. Rehabilitation versus surgical reconstruction for non-acute anterior cruciate ligament injury (ACL SNNAP): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*. 2022; 400(10352): 605–615. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01424-6
26. Culvenor A.G., Girdwood M.A., Juhl C.B., Patterson B.E., Haberfield M.J., Holm P.M., Bricca A., Whittaker J.L., Roos E.M., Crossley K.M. Rehabilitation after anterior cruciate ligament and meniscal injuries: a best-evidence synthesis of systematic reviews for the OPTIKNEE consensus. *Br. J. Sports Med*. 2022; 56(24): 1445–1453. DOI: 10.1136/bjsports-2022-105495
27. Patra S.K., Nanda S.N., Patro B.P., Sahu N.K., Mohnaty C.R., Jain M. Early Accelerated versus Delayed Conservative Rehabilitation Protocol after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Trial. *Rev. Bras. Ortop. (Sao Paulo)*. 2022; 57(3): 429–436. DOI: 10.1055/s-0042-1748970
28. Lin Y., Yu Y., Zeng J., Zhao X., Wan C. Comparing the reliability and validity of the SF-36 and SF-12 in measuring quality of life among adolescents in China: a large sample cross-sectional study. *Health. Qual. Life Outcomes*. 2020; 18(1): 360. DOI: 10.1186/s12955-020-01605-8
29. Estancial Fernandes C.S., Lima M.G., Barros M.B.A. Emotional problems and health-related quality of life: population-based study. *Qual. Life Res*. 2019; 28(11): 3037–3046. DOI: 10.1007/s11136-019-02230-9
30. Hołownia-Voloskova M., Tarbastaev A., Golicki D. Population norms of health-related quality of life in Moscow, Russia: the EQ-5D-5L-based survey. *Qual. Life Res*. 2021; 30(3): 831–840. DOI: 10.1007/s11136-020-02705-0
31. Plocki J., Kotela I., Bejer A., Piśkuła D., Probachta M., Kotela A. Quality of life of patients after anterior cruciate ligament reconstruction using LARS synthetic graft and autogenous ST/GR graft. *Medical Studies / Studia Medyczne*. 2017; 33(3): 208–213. DOI: 10.5114/ms.2017.70347
32. Каерова Е.В., Шестёра А.А., Журавская Н.С., Кантур Т.А., Козина Е.А., Репина И.Б. Анализ показателей качества жизни неврологических больных в процессе физической реабилитации. Современные проблемы науки и образования. 2020; 2: 114. DOI: 10.17513/spno.29625
- Каерова Е.В., Шестера А.А., Zhuravskaya N.S., Kantur T.A., Kozina E.A., Repina I.B. Analysis of quality of life indices in neurological patients in the process of physical rehabilitation. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; 2: 114 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.29625
33. Joelson A., Nerelius F., Sigmundsson F.G., Karlsson J. The minimal important change for the EQ VAS based on the SF-36 health transition item: observations from 25772 spine surgery procedures. *Qual. Life Res*. 2022; 31(12): 3459–3466. DOI: 10.1007/s11136-022-03182-3
34. Ишекова Н.И., Ишеков А.Н., Горянная Н.А. Динамика функционального состояния тазобедренного сустава и качества жизни пациентов после эндопротезирования (на фоне реабилитации). *Журн. мед.-биол. исследований*. 2021; 9(4): 426–434. DOI: 10.37482/2687-1491-Z080
- Ishekov N.I., Ishekov A.N., Goryannaya N.A. Dynamics of the Functional State of the Hip Joint and Quality of Life in Patients After Hip Replacement (During Rehabilitation). *Journal of Medical and Biological Research*. 2021; 9(4): 426–434 (In Russ.). DOI: 10.37482/2687-1491-Z080

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Радыш Иван Иванович — заведующий отделением травматологии, ортопедии и медицинской реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Клиническая больница № 1» Управления делами Президента Российской Федерации.

Ivan I. Radysh — Head of Traumatology, Orthopedics and Medical Rehabilitation Unit of Clinical Hospital No. 1.

<https://orcid.org/0000-0002-1585-5402>

Круглова Лариса Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Larisa I. Kruglova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Dermato-venereology and Cosmetology, Central State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>

Бояринцев Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, неотложной и экстремальной медицины федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Valery V. Boyarintsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Emergency Medical Care, Emergency and Extreme Medicine, Central State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0001-9707-3262>

Васильченко Никита Вадимович — аспирант кафедры нормальной физиологии медицинского института, федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Nikita V. Vasilchenko — Postgraduate Student, Department of Hominal Physiology, Medical Institute, Peoples’ Friendship University of Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-1585-5402>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-44-53>

УДК 61:725.512:004.8



© С.Д. Мазунина, С.Б. Петров, К.И. Мелконян, Д.В. Веселова

АНАЛИЗ ЦЕННОСТНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩЬЮ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ: ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

С.Д. Мазунина¹, С.Б. Петров¹, К.И. Мелконян², Д.В. Веселова²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, 610998, Россия

² 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

Введение. Для анализа и прогноза структурных составляющих ценностного компонента основных процессов, протекающих в поликлинике, как индикаторов удовлетворенности пациентов можно использовать системы искусственного интеллекта на основе нейросетевых моделей. **Цель исследования** — сформировать и апробировать методику анализа и прогноза структурных составляющих ценностного компонента основных процессов, протекающих в поликлинике, как индикаторов удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинской помощи с использованием искусственного интеллекта. **Методы.** Для анализа удовлетворенности пациентов приемом врача-терапевта участкового были использованы результаты анкетирования 525 респондентов. В качестве основы нейросетевой модели был выбран сетевой ансамбль, состоящий из радиально-базисной нейронной сети и многослойного персептрона. В апробации модели приняли участие 5 поликлиник города Кирова. Общее количество респондентов для апробации модели составило 217 пациентов поликлиник. Статистическая обработка включала описание и анализ данных. Качественные изучаемые признаки представлены относительными величинами (P , %). Оценка статистической значимости различия качественных данных выполнена с помощью критерия хи-квадрат. Оценка зависимости наблюдаемых и прогнозируемых данных выполнена с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена. В качестве критического уровня статистической значимости (p) было выбрано значение $p < 0,05$. Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 13.0. **Результаты.** Анализ ценностных составляющих удовлетворенности показал преобладание этапа «до приема»: работа регистратуры (важность в процессе получения медицинской услуги 85,29%), время ожидания даты записи на прием врача (значимость отметили 66,76% респондентов), длительность непосредственно ожидания приема у кабинета (оказалось ценным для 69,11% опрошенных). Этап «непосредственно прием врача» формировался исходя из общепринятого алгоритма приема врача-терапевта (опрос, осмотр, рекомендации) и оценивался с позиции ценности для пациента. Приоритетными компонентами стали: достаточность времени общения с врачом (важность в 88,27% случаев), удовлетворенность осмотром (важность в 85,14% случаев), полнота ответов на вопросы и их информативность (важность в 89,9% случаев). Между наблюдаемыми и прогнозируемыми данными наблюдается сильная прямая корреляционная зависимость ($r_{xy} = 0,9$; $p < 0,05$). Не было выявлено статистически значимых различий между наблюдаемым и предсказанным уровнями комплексной удовлетворенности пациентов во всех медицинских организациях. **Заключение.** Предложенные нейросетевые модели могут стать основой при создании информационных систем управления, осуществляющих мониторинг в достижении критериев эффективности новой модели медицинской организации, важным элементом поддержки управленческих решений при построении и оптимизации клиентского пути пациента.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, бережливые технологии, ценностно-ориентированная медицина, доступность и качество медицинской помощи, критерии новой модели, организация здравоохранения, прогнозирование, удовлетворенность

Для цитирования: Мазунина С.Д., Петров С.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В. Анализ ценностных составляющих удовлетворенности первичной медико-санитарной помощью взрослого населения: проспективное наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 44–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-44-53>

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Соответствие принципам этики: Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 20/2021 от 01.11.2021 г.

Вклад авторов: Мазунина С.Д., Петров С.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В. — разработка концепции и дизайна исследования; Мазунина С.Д., Петров С.Б. — сбор данных; Петров С.Б., Мелконян К.И., Веселова Д.В. — анализ и интерпретация результатов; Мазунина С.Д., Петров С.Б., Веселова Д.В. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Мазунина С.Д., Веселова Д.В. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Петров С.Б., Мелконян К.И. — критиче-

ский пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Мазунина Светлана Диановна; e-mail: leanmed@kirovgma.ru, ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, 610998, Россия

Получена: 15.09.2022/ Получена после доработки: 27.01.2023/ Принята к публикации: 14.03.2023

ANALYSIS OF VALUE DIMENSIONS IN PUBLIC SATISFACTION WITH PRIMARY HEALTH CARE: PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

Svetlana D. Mazunina¹, Sergey B. Petrov¹, Karina I. Melkonian², Dariya V. Veselova²

¹Kirov State Medical University, Karla Marksa str., 112, Kirov, 610998, Russia

²Kuban State Medical University, Mitrofan Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

ABSTRACT

Background. Artificial neural network models can be used to analyze and predict structural components within the value dimension of the main processes in an outpatient clinic as indicators of patient satisfaction. **Objective** — to form and test the methodology for analyzing and predicting structural components within the value dimension of the main processes in an outpatient clinic, as indicators of patient satisfaction with availability and quality of medical care, using artificial intelligence. **Methods.** The results of questionnaires administered to 525 patients were used to analyze their satisfaction with GP appointments. A network ensemble consisting of radial basis network and multilayer perceptron was chosen as the basis for a neural network model. The model testing involved five outpatient clinics in Kirov. The total number of respondents comprised 217 patients. Statistical processing included data description and analysis. Qualitative attributes were represented by relative values (P , %). The statistical significance of differences in qualitative data was assessed using the Chi-square test. The correlation between the observed and predicted data was assessed by means of nonparametric Spearman correlation analysis. The value of $p < 0.05$ was chosen as the significance level (p). Statistical data processing was performed using Statistica 13.0. **Results.** Analysis of the value dimensions of satisfaction showed a predominance of “pre-appointment” stage: work of a registrar (85.29% significance in the receiving medical services), waiting time for an appointment with a doctor (66.76% respondents noted its significance), duration of waiting directly at the office (important for 69.11% of respondents). “Appointment” stage was formed according to the common procedure of a GP appointment (interview, examination, recommendations) and was assessed from the value perspective of the patient. The priority components included sufficiency of appointment duration (significant in 88.27% of cases), satisfaction with examination (significant in 85.14% of cases), as well as completeness and informativeness of consultation (significant in 89.9% of cases). A strong direct correlation between the observed and predicted data ($\rho_{xy} = 0.9$; $p < 0.05$) was found out. Statistically significant differences between the observed and predicted levels of general patient satisfaction were not revealed in all medical organizations. **Conclusion.** The suggested neural network models can be used as the basis when creating information management systems that monitor meeting the effectiveness criteria for a new model of a medical organization; as well as an essential support for administrative decisions related to organizing the optimal patient management.

Keywords: artificial neural networks, lean technologies, value-based medicine, availability and quality of medical care, criteria for new model, health care organization, predicting, satisfaction

For citation: Mazunina S.D., Petrov S.B., Melkonian K.I., Veselova D.V. Analysis of Value Dimensions in Public Satisfaction with Primary Health Care: Prospective Observational Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 44–53 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-44-53>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Compliance with ethical standards. The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kirov State Medical University, Minutes No. 20/2021 of November 01, 2021.

Author contributions. Mazunina S.D., Petrov S.B., Melkonian K.I., Veselova D.V. — concept statement and contribution to the scientific layout; Mazunina S.D., Petrov S.B. — data collection; Petrov S.B., Melkonian K.I., Veselova D.V. — analysis and interpretation of results; Mazunina S.D., Petrov S.B., Veselova D.V. — literature review, statistical analysis; Mazunina S.D., Veselova D.V. — drafting the manuscript and preparing its final version; Petrov S.B., Melkonian K.I. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Svetlana D. Mazunina; e-mail: leanmed@kirovgma.ru, Karla Marksa str., 112, Kirov, 610998, Russia

Received: 15.09.2022/ Received after revision: 27.01.2023/ Accepted: 14.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Современный этап развития здравоохранения неразрывно связан с активным применением инновационных технологий в различных направлениях деятельности, а именно, от оценки факторов риска у пациентов до управления рисками при планировании административных решений. Термины «цифровизация здравоохранения», «телемедицина», «искусственный интеллект» являются составными компонентами федеральных проектов в здравоохранении¹. Особого внимания заслуживают методические и организационные подходы в системе управления организациями здравоохранения, направленные на достижение показателей эффективности деятельности организаций с мониторингом и их оценкой. При этом первой, как правило, оценивается эффективность медицинской организации по итогам деятельности путем анализа различных показателей [1]. Однако количество параметров, включенных в мониторинг деятельности медицинской организации, возрастает с увеличением запросов к практическому здравоохранению, что обуславливает необходимость активно использовать различные методы управления рисками для руководителя медицинской организации, известные как риск-менеджмент [2]. Одной из задач управления рисками является своевременное выявление и предотвращение развития неблагоприятных тенденций по различным показателям деятельности медицинской организации [3]. Особо актуальным становится применение современных методов моделирования, направленных на риск-ориентированное мышление², что позволяет своевременно корректировать управленческие решения [4–6]. Таким образом, в процессе перехода организаций первичной медико-санитарной помощи на новую модель медицинской организации с ценностно ориентированным подходом³ важным аспектом является определение и мониторинг базовых компонентов в основных процессах оказания первичной медико-санитарной помощи с позиции пациента, непосредственно влияющих на удовлетворенность качеством оказываемых медицинских услуг [7, 8].

Возможностью прогнозировать риски соответствуют методики применения моделей на основе искусственных нейронных сетей, так называемый «искусственный интеллект» [9–11]. Искусственные нейронные сети давно применяются в промышленности, банковской сфере и других отраслях и достаточно прочно вступили в сферу здравоохранения [8, 10–13]. Имея ряд преимуществ, нейронные сети способны динамично обучаться и на высоком уровне выявлять рискованные тенденции, в том числе и в управлении медицинской организацией [14–16]. Вместе с тем в научной периодике в настоящее время отсутствуют данные об опыте использования системы искусственного интеллекта в анализе структуры ценностных компонентов в рамках решения задачи по созданию условий, направ-

ленных на повышение доступности и качества медицинской помощи.

Цель исследования — сформировать и апробировать методику анализа и прогноза структурных составляющих ценностного компонента основных процессов, протекающих в поликлинике, как индикаторов удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинской помощи с использованием искусственного интеллекта.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование носило характер проспективного наблюдательного.

Условия проведения исследования

Исследование выполнено на базе учебно-методического центра по развитию бережливых технологий и здравоохранения («Фабрика процессов») и кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики управления федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России) совместно с Министерством здравоохранения Кировской области и региональным центром первичной медико-санитарной помощи в рамках сотрудничества по продвижению федеральных проектов в здравоохранении.

Исследование проведено в три этапа. Первый — «Статистическое наблюдение и формирование выборок для ИНС», на данном этапе рассмотрены анкеты респондентов за трехлетний период (2019–2021 гг.). Второй — «Формирование и отбор ИНС» проведен в течение 2021 года. Третьим этапом стала «Апробация полученной модели», он длился 4 месяца (рис. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались респонденты в возрасте старше 18 лет по факту посещения или обращения за медицинской помощью в одну из 5 поликлиник-участников г. Кирова.

Критерии исключения

В исследование не включались пациенты поликлиник, не относящиеся к контингенту прикрепленного населения, как не имеющие возможности осуществить сравнительно-динамическую оценку удовлетворенности доступностью и качеством медицинской помощи на основе единичного обращения.

Описание критериев соответствия

Исследование проводилось в несколько этапов. Первый этап включал в себя формирование обучающей и тестовой выборки на основе данных анкетирования пациентов

¹ Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16).

² ГОСТ Р ИСО 9001–2015 «Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования». 2015.

³ Паспорт федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» (приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 № 3).

для создания модели на основе искусственных нейронных сетей (ИНС). Для формирования выборок были использованы результаты анкетирования 525 респондентов. Вторым этапом включал в себя формирование и апробацию ИНС и отбор лучшей нейросетевой модели по показателям производительности и эффективности прогнозирования. Среди изученных нейросетевых моделей наибольшее качество прогноза показали модели на основе нейронных сетей [14]. Полученные результаты предыдущих этапов позволили приступить к программной реализации лучших нейросетевых моделей. В результате была создана программа для ЭВМ «Экспериментальная нейросетевая модель формирования ценностного компонента приема врача-терапевта участкового»⁴. Апробация полученной модели осуществлялась в ходе третьего этапа исследования в системе мониторинга достижения составляющих компонентов критериев новой модели медицинской организации и возможности их использования для анализа принятия своевременных управленческих решений. В ходе апробации приняли участие 5 поликлиник города Кирова. Общее количество респондентов составило 217 пациентов поликлиник. В качестве основы нейросетевой модели был выбран сетевой ансамбль, состоящий из радиально-базисной ИНС и многослойного персептрона [11, 12]. Из материалов исследования были исключены статистические карты, содержащие неполный набор данных, соответствующих программе и плану исследования.

Радиально-базисная сеть выполняла задачи классификации (кластерного анализа) по целям обращения пациентов в поликлинику и структуре способов записи на прием. В качестве входных переменных для кластерного анализа использовались: возрастной состав пациентов, частота визитов в поликлинику по каждой исследуемой медицинской организации. Многослойный персептрон применялся для задач регрессии и состоял из слоев входных нейронов, трех слоев скрытых нейронов и слоя выходных нейронов. Входными переменными для задач регрессии служили возрастной состав, частота визитов в поликлинику и цели обращения к терапевту. Выходными переменными являлись удовлетворенность пациентов, частота возвратов по потоку в процессе получения медицинской услуги, время ожидания даты приема терапевта, время ожидания у кабинета перед непосредственным приемом терапевта и желаемое время ожидания с позиции пациента. Работа соответствует паспорту специальности «Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения» согласно перечню направлений исследований п. 17 «Разработка теоретических и методологических основ обеспечения для населения доступности, качества и безопасности медицинской помощи».

Подбор участников в группы

По результатам первичного анализа статистических карт было установлено, что 525 из них (96,2%) соответствуют критериям включения в исследование, содержат полный

набор признаков и могут быть использованы в итоговом анализе исследуемой выборки.

Целевые показатели исследования

Отбор и апробация оптимальной нейросетевой модели по показателям производительности и эффективности прогнозирования удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинской помощи с использованием искусственного интеллекта.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предполагались.

Методы измерения целевых показателей

Проводили комплексную оценку удовлетворенности качеством и доступностью медицинской помощи. Оценка динамики основных изучаемых показателей качества проводилась на основе рассчитанных относительных величин (P , %).

Полученные данные были занесены в таблицы и построены графические изображения в виде столбиковых диаграмм.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Переменные для кластерного анализа: возрастной состав пациентов, частота визитов в поликлинику по каждой исследуемой медицинской организации. Входные переменные для задач регрессии: возрастной состав, частота визитов в поликлинику и цели обращения к терапевту. Выходные переменные: удовлетворенность пациентов, частота возвратов по потоку в процессе получения медицинской услуги, время ожидания даты приема терапевта, время ожидания у кабинета перед непосредственным приемом терапевта и желаемое время ожидания с позиции пациента. Удовлетворенность качеством медицинской помощи оценивали по следующим параметрам, составляющим ценностные компоненты: вежливость и внимательность, информативность ответов, проведение осмотра, рекомендации, компетентность врача, постановка диагноза, личное общение. Также проводилось оценивание комплексного показателя удовлетворенности по данным анкетирования и прогнозируемый уровень удовлетворенности.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не осуществлялся.

Статистические методы

Статистическая обработка данных включала оценку нормальности распределения изучаемых количественных признаков с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Данная проверка показала, что изучаемые в исследовании количественные данные имеют распределение, отличное от нормального, поэтому количественные учетные признаки представлены медианой (Me) и межквартильным

⁴ Петров С.Б., Мазунина С.Д. Экспериментальная нейросетевая модель формирования ценностного компонента приема врача-терапевта участкового: № 2020665646: заявл. 01.12.2020; опубл. 11.12.2020. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020666610, Российская Федерация; заявитель — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

размахом (Q_1-Q_3). Качественные учетные признаки представлены относительными величинами (P , %) и их 95% доверительными интервалами. Оценка статистической значимости качественных данных выполнена с помощью критерия хи-квадрат. В качестве критического уровня статистической значимости различий (p) было выбрано значение $p < 0,05$. Оценка зависимости наблюдаемых и прогнозируемых данных выполнена с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена. В качестве критического уровня статистической значимости корреляции (p) было выбрано значение $p < 0,05$. Расчет доверительных интервалов относительных величин выполнен с помощью программы WinBUGS методом Монте-Карло. Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 13.0. (StatSoft, США) и WinBUGS 1.4.3 [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика группы исследования

Для нейросетевого моделирования был взят анализ удовлетворенности пациентов приемом врача-терапевта участкового в медицинских организациях, применяющих бережливые технологии и оказывающих первичную медико-санитарную помощь для взрослого населения. На основе результатов анкетирования пациентов была сформирована структура комплексной оценки удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинских услуг, которая включила в себя этап «до приема врачом» и этап «непосредственно прием врача». Этап «после приема» требует отдельной методики изучения как важный элемент оценки удовлетворенности с позиции приверженности пациентов к выполнению рекомендаций и назначений с позиции качества жизни пациента.

В ходе исследования при анализе структуры данных удовлетворенности пациентов доступностью и качеством медицинских услуг в процессе получения услуги с позиции ценностной составляющей важности непосредственно для пациента нами были выделены структурные блоки комплексной оценки удовлетворенности (рис. 2), которые включили в себя этап «до приема врачом» и этап «непосредственно прием врача». Структура была сформирована по результатам анализа за трехлетний период (общее количество респондентов за период 2019–2021 гг. составило 885 респондентов) компонентного состава и его ранжирования по значимости ценностных составляющих для пациентов, формирующих в целом понятие удовлетворенности медицинской услуги. В этап «до приема» вошли следующие приоритетные компоненты: работа регистратуры, важность которой в процессе получения медицинской услуги отметили 85,29% респондентов, время ожидания даты записи на прием врача, значимость установлена у 66,76% респондентов, длительность ожидания непосредственно приема у кабинета — значимо для 69,11% респондентов.

Таким образом, несмотря на предпочтение и приоритет в организации ПМСП удаленного формата записи и информирования, а также приема врача, минуя регистратуру, качество работы регистратуры, срок ожидания даты приема и времени ожидания у кабинета врача-специалиста по-прежнему остаются ведущими и значимыми критериями для пациентов, что является важным ценностным компонентом, составляющим общий показатель удовлетворенности доступности и качества медицинской помощи.

Этап «непосредственно прием врача» формировался исходя из общепринятого алгоритма приема врача-терапевта (опрос, осмотр, рекомендации) и оценивался с позиции ценности для пациента. Приоритетными компонентами

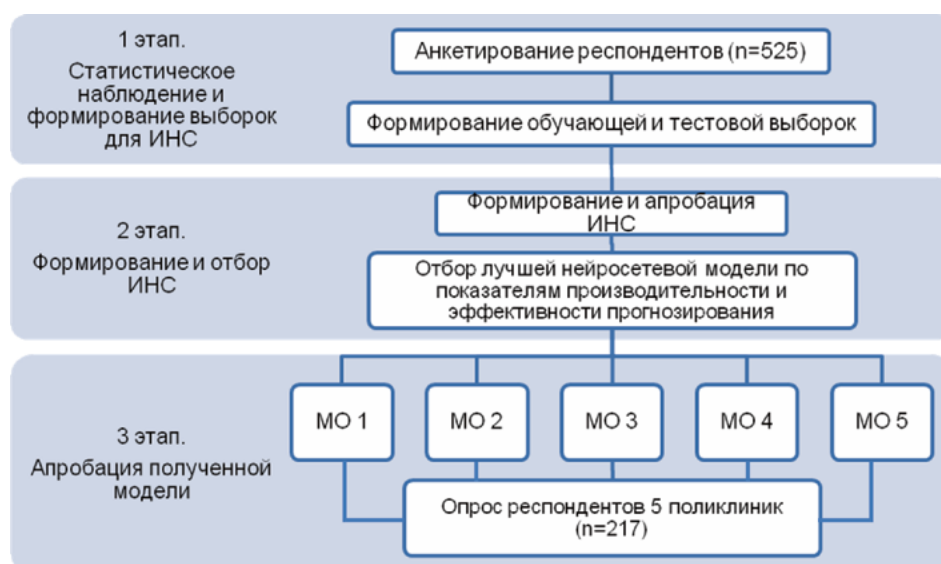


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

Примечание: Блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения (EQUATOR)). Сокращение: ИНС — искусственные нейронные сети; МО — медицинская организация.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design.

Note: compiled by the authors (according to EQUATOR (international healthcare organizations) recommendations). Abbreviations: ANN — artificial neural networks; MO — medical organization.



Рис. 2. Структурные блоки комплексной оценки удовлетворенности.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Structural elements of comprehensive assessment of satisfaction.

Note: performed by the authors.

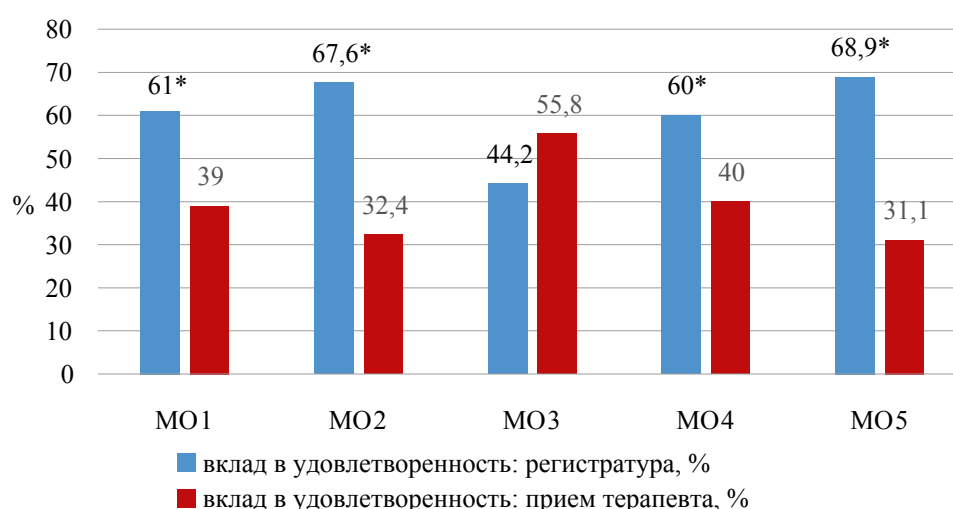


Рис. 3. Диаграмма комплексного показателя удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской услуги «прием врача-терапевта».

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: МО — медицинская организация.

Fig. 3. Diagram: comprehensive indicator of patient satisfaction with the quality of medical services "GP appointment".

Note: performed by the authors. Abbreviations. MO — medical organization.

стали: достаточность времени общения с врачом (важность в 88,27% случаев), удовлетворенность осмотром (важность в 85,14% случаев), полнота ответов на вопросы и их информативность (важность в 89,9% случаев).

На рисунке 3 представлена диаграмма комплексного показателя удовлетворенности пациентов качеством оказания медицинской услуги «прием врача-терапевта» с учетом полученной компонентной структуры наиболее значимых ценностных позиций в исследуемых медицинских организациях.

Как показывает диаграмма, в структуре формирования комплексного показателя удовлетворенности пациентов в большинстве исследуемых медицинских организаций статистически значимо преобладал этап «до приема» ($p < 0,05$).

Основной результат исследования

На первом этапе исследования по итогам полученной структуры наиболее ценных компонентов удовлетворенности пациентов были сформированы обучающая и те-

стовая выборка для искусственных нейронных сетей, выполнено обучение и тестирование нейросетевых моделей (рис. 4).

Полученные на втором этапе с помощью нейросетевого моделирования ожидаемые значения уровней ценностных компонентов в зависимости от частоты посещений поликлиники представлены в таблице 1.

Результаты показали преобладание важности компонента «информативность ответа» независимо от частоты обращений в поликлинику. Однако для пациентов, часто посещающих поликлинику, начинают преобладать качество проведения осмотра и медицинские назначения как базовый элемент врачебной функции. В группах пациентов с частотой посещения несколько раз в год и реже раз в год наблюдается рост значимости ценностного компонента «вежливость и внимательность врача».

На основании данных анкетирования на третьем этапе исследования в обучающей выборке был рассчитан

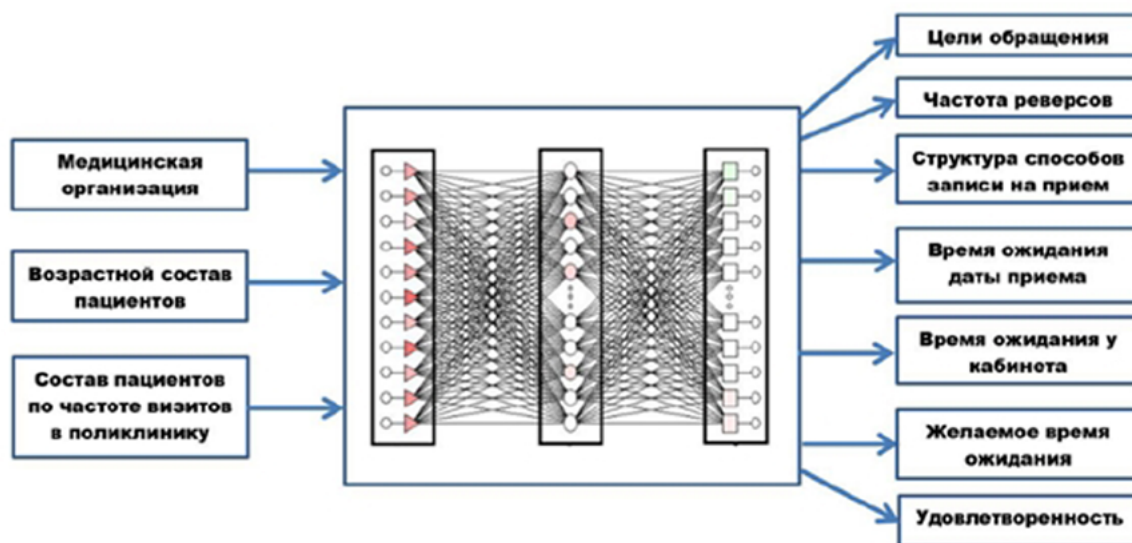


Рис. 4. Схема нейросетевой модели.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Neural network model diagram.

Note: performed by the authors.

Таблица 1. Прогноз ожидаемого уровня ценностных компонентов этапа «прием врача» со стороны пациента
Table 1. Predicting the expected level of value dimensions in “appointment” stage on the patient part

Частота обращений	Ценностные компоненты					
	Вежливость и внимательность	Информативность ответов	Проведение осмотра, рекомендации	Компетентность врача	Постановка диагноза	Личное общение
Ежемесячно и чаще	8,38%	33,46%	35,19%	10,56%	6,46%	5,95%
Несколько раз в год	46,42%	23,65%	9,54%	8,13%	2,81%	9,45%
1 раз в год и реже	25,89%	35,65%	7,28%	15,2%	13,59%	2,39%

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

Таблица 2. Прогноз уровня комплексного показателя удовлетворенности пациентов

Table 2. Predicting the level of comprehensive indicator of patient satisfaction

Показатели	МО1	МО2	МО3	МО4	МО5
Комплексный показатель удовлетворенности по данным анкетирования, %	60,94	55,22	53,41	59,7	62,5
Прогнозируемый уровень удовлетворенности, %	58,32	53,05	54,67	56,31	59,11

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: МО — медицинская организация.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: МО — medical organization.

комплексный показатель удовлетворенности пациентов. В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа наблюдаемого и прогнозируемого с помощью нейросетевого моделирования уровня удовлетворенности пациентов в исследуемых медицинских организациях.

Между наблюдаемыми и прогнозируемыми данными существует сильная прямая корреляционная зависимость ($\rho_{xy} = 0,9$; $p < 0,05$). Не было выявлено статистически значимых различий между наблюдаемым и предсказанным уровнями комплексной удовлетворенности пациентов во всех медицинских организациях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование позволило изучить и ранжировать по значимости ценностные составляющие для пациентов, формирующие показатель удовлетворенности медицинской услугой с помощью анкетирования, а также сформировать на этой основе обучающую выборку для нейросетевых моделей анализа удовлетворенности. Анализ ценностных составляющих удовлетворенности показал преобладание этапа «до приема»: работа регистратуры (важность в процессе получения медицинской услуги 85,29%), время ожидания даты записи на прием врача (зна-

чимост ь отметили 66,76% респондентов), длительность непосредственно ожидания приема у кабинета (оказалось ценным для 69,11% опрошенных). С позиции достижения критериев доступности и качества медицинской помощи предложенные нейросетевые модели позволяют воздействовать с помощью управленческих решений и переносить фокусировку ценностного компонента для пациента на непосредственный этап «прием врача», тем самым формируя в показателе удовлетворенности приоритет на качество оказываемой медицинской помощи.

На основе выполненного ранее изучения эффективности ИНС были отобраны и построены нейросетевые модели удовлетворенности пациентов медицинской услугой «прием врача-терапевта». Полученные результаты нейросетевого моделирования не имели статистически значимых различий с аналогичными результатами изучения удовлетворенности пациентов, полученными с помощью их анкетирования. Использование нейросетевого моделирования может стать существенным дополнением проведения оперативного анализа уровня и компонентов удовлетворенности пациентов для медицинских организаций. Такой подход позволяет экономить временные, кадровые ресурсы на проведение анализа удовлетворенности и своевременно получать достоверную информацию в формате обратной связи.

В настоящее время в клинической практике использование технологий искусственного интеллекта уже широко применяется для мониторинга факторов риска здоровья населения, выделения групп риска при обращении в поликлиники и диспансеризации, а также для организации активного персонифицированного диспансерного наблюдения [5, 16–25], что обуславливает актуальность использования аналогичного персонифицированного подхода в аспекте проведения оценки удовлетворенностью пациента качеством оказываемой медицинской помощи и, как следствие, разработки своевременных организационных улучшений данных процессов. Анализ ценностного компонента с помощью нейронных сетей позволяет сформировать персонифицированные профили структуры удовлетворенности пациента в зависимости от возраста, пола, частоты посещения поликлиники и целей обра-

щения к терапевту. Полученные персонифицированные профили становятся визуализацией формирования удовлетворенности как итога клиентского пути пациента при достижении критерия «доступность медицинской помощи». Такой подход позволяет оперативно оценить удельный вес структурных составляющих удовлетворенности для каждого пациента, мониторировать ожидаемые результаты и вовремя корректировать управленческие решения, направленные на оптимизацию процесса оказания медицинской помощи.

Ограничения исследования

В исследование не вошел этап «после приема врача-терапевта», который, несомненно, является важным элементом качества медицинской услуги и оказывает влияние на степень удовлетворенности пациента. Включение данного этапа в дизайн исследования планируется в дальнейших исследованиях.

Интерпретация результатов исследования

Для обучения ИНС используются данные анкетирования пациентов в медицинских организациях, качество которых зависит от методики сбора информации, структуры вопросов, количества и структуры респондентов, что может быть причиной возможных неточностей и ошибок при моделировании и прогнозировании. Кроме того, в изучении нуждаются региональные особенности структуры ценностного компонента для пациентов, а также различия в организации медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение искусственного интеллекта позволяет оперативно оценивать тренды и риски по ценностным компонентам показателя удовлетворенности пациентов. Предложенные нейросетевые модели могут стать основой при создании информационных систем управления, осуществляющих мониторинг в достижении критериев эффективности новой модели медицинской организации. Таким образом, информационные системы, использующие нейросетевой подход, могут стать важным элементом поддержки управленческих решений при построении и оптимизации клиентского пути пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Карайланов М.Г., Федоткина С.А., Маликова Е.А. Организационно-методический подход к оценке эффективности первичной медико-санитарной помощи на современном этапе. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016; 8: 63–80. DOI: 10.12731/wsd-2016-8-63-80
Karailanov M.G., Fedotkina S.A., Malikova E.A. Organizational and methodological approach to assessing the effectiveness of primary health care at the present stage. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2016; 8: 63–80 (In Russ.). DOI: 10.12731/wsd-2016-8-63-80
2. Салхаева Б.Д., Нурбаева Г.К., Жумакаримов М.А., Аманов С.Б. Управление рисками в здравоохранении: обзор литературы. *Journal of Health Development*. 2020; 1(35): 24–29. DOI: 10.32921/2225-9929-2020-1-35-24-29
Salkhaeva B.D., Nurbayeva G.K., Zhumakarimov M.A., Amanov S.B. Risk management in healthcare: literature review. *Journal of Health Development*. 2020; 1(35): 24–29 (In Russ.). DOI: 10.32921/2225-9929-2020-1-35-24-29
3. Шмик М.В. Применимость международных стандартов управления рисками в организациях сферы здравоохранения. *Вестник Челябинского государственного университета*. 2021; 10(456): 185–190. DOI: 10.47475/1994-2796-2021-11020
Shmik M.V. Applicability of international risk management standards in healthcare organizations. *Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2021; 10(456): 185–190 (In Russ.). DOI: 10.47475/1994-2796-2021-11020
4. Сененко А.Ш., Сон И.М., Дзюба Н.А., Захарченко О.О., Терентьева Д.С., Шелгунов В.А. Технологии бережливого производства в реформировании медицинских организаций, оказывающих ПМСП. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020; 66(4): 6. DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-6
Senenko A.Sh., Son I.M., Dzjuba N.A., Zaharchenko O.O., Terent'eva D.S., Shelgunov V.A. Lean manufacturing technologies in reforming medical organizations that provide primary health care. Analytical review. *Social Aspects of Population Health*. 2020; 66(4): 6 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-6

5. Безрукова Г.А., Новикова Т.А. Применение современных цифровых технологий в предиктивной аналитике факторов риска преждевременной смерти от социально значимых неинфекционных заболеваний (обзор литературы). *Здравоохранение Российской Федерации*. 2022; 66(6): 484–490. DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-6-484-490
Bezrukova G.A., Novikova T.A. Application of modern digital technologies in predictive analytics of risk factors for premature death from socially significant non-communicable diseases (literature review). *Healthcare of the Russian Federation*. 2022; 66(6): 484–490 (In Russ.). DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-6-484-490
6. Гайворонская Т.В., Верменикова Л.В., Чабанец Е.А., Рыкова А.А. Применение анализа поля сил и модели организационных изменений К. Левина для повышения эффективности реализации концепции «Бережливый вуз» в студенческой среде медицинского вуза. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(1): 152–165. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-152-165
Gaivoronskaya T.V., Vermennikova L.V., Chabanets E.A., Rykova A.A. Force Field Analysis and K. Lewin's Change Model as leverages of "Lean University" principles in student environment. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021; 28(1): 152–165 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-152-165
7. Григорович М.С., Стариков А.В., Войтко С.Н., Койкова Л.А., Некрасова Н.Ю. Опыт оптимизации работы городской поликлиники, основанной на принципах бережливого производства и информатизации. *Российский семейный врач*. 2018; 22(4): 19–24. DOI: 10.17816/RFD2018419-24
Grigorovich M.S., Starikov A.V., Voytko S.N., Koykova L.A., Nekrasova N.Yu. The experience of workflow optimization of the city polyclinic based on the principles of lean production and IT-based management. *Russian Family Doctor*. 2018; 22(4): 19–24 (In Russ.). DOI: 10.17816/RFD2018419-24
8. Горшкова Л.А., Сандуляк С.Б. Инструменты управления организационными изменениями на пути цифровизации бизнеса. В кн.: Бабкин А.В., ред. *Цифровизация экономических систем: теория и практика*. СПб.: Политех-Пресс; 2020. С. 652–675. DOI: 10.18720/IEP/2020.3/29
Gorshkova L.A., Sandulyak S.B. *Organizational change management tools for business digitalization*. In book: Babkin A.V., ed. *Digitalization of Economic Systems: Theory and Practice*. Saint-Peterburg: Politekh-Press; 2020. P. 652–675 (In Russ.). DOI: 10.18720/IEP/2020.3/29
9. Кашин А.В. Предпосылки и условия внедрения инновационных принципов повышения конкурентоспособности бюджетных учреждений в сфере оказания социальных услуг. *Вопросы инновационной экономики*. 2019; 9(2): 531–540. DOI: 10.18334/vinec.9.2.40527
Kashin A.V. Prerequisites and conditions for the introduction of innovative principles to improve the competitiveness of budgetary institutions in the provision of social services. *Russian Journal of Innovation Economics*. 2019; 9(2): 531–540 (In Russ.). DOI: 10.18334/vinec.9.2.40527
10. Шарова Д.Е., Гарбук С.В., Васильев Ю.А. Системы искусственного интеллекта в клинической медицине. Первая в мире серия национальных стандартов. *Стандарты и качество*. 2023; 1: 46–51. DOI: 10.35400/0038-9692-2023-1-304-22
Sharova D.E., Garbuk S.V., Vasilyev Yu.A. Artificial intelligence systems in clinical medicine: the world's first series of national standards. *Standards and Quality*. 2023; 1: 46–51 (In Russ.). DOI: 10.35400/0038-9692-2023-1-304-22
11. Верменикова Л.В., Луишко 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
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. *Bulletin of Udmurt University. Series Economics and Law*. 2020; 30(3): 325–332 (In Russ.). DOI: 10.35634/2412-9593-2020-30-3-325-332
12. Морозов С.П., Зинченко В.В., Хоруужая А.Н., Шарова Д.Е., Ахмад Е.С., Андрейченко А.Е., Владимировский А.В. Стандартизация искусственного интеллекта в здравоохранении: Россия выходит в лидеры. *Врач и информационные технологии*. 2021; 2: 12–19. DOI: 10.25881/18110193_2021_2_12
Morozov S.P., Zinchenko V.V., Khoruzhaya A.N., Sharova D.E., Akhmad E.S., Andreychenko A.E., Vladzymyrskiy A.V. Standardization of artificial intelligence in healthcare: Russia becomes the leader. *Vrach i Informacionnye Tehnologii*. 2021; 2: 12–19 (In Russ.). DOI: 10.25881/18110193_2021_2_12
13. Метельская А.В., Камынина Н.Н. Бережливая поликлиника: аспекты оптимизации медицинских процессов. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020; 28(5): 994–999. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-5-994-999
Metelskaia A.V., Kamynina N.N. The lean polyclinic: aspects of optimization of medical processes. *Problems of Social Hygiene Public Health and History of Medicine*. 2020; 28(5): 994–999 (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2020-28-5-994-999
14. Шкарин В.В., Симakov С.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С., Чепурина Н.Г., Багметов Н.П., Ломовцев М.С. Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Опыт региона: проблемы, решения. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020; 7–8: 20–26. DOI: 10.26347/1607-2502202007-08020-026
Shkarin V.V., Simakov S.V., Ivashева V.V., Emelyanova O.S., Chepurina N.G., Bagmetov N.P., Lomovtsev M.S. A new model of primary health care organization. Volgograd region's case: problems, solutions. *Health Care Standardization Problems*. 2020; 7–8: 20–26 (In Russ.). DOI: 10.26347/1607-2502202007-08020-026
15. Петров С.Б., Мазунина С.Д. Опыт нейросетевого моделирования в управлении достижением критериев новой модели медицинской организации, применяющей бережливые технологии. *Вестник Удмуртского университета*. 2020; 30(5): 673–678. DOI: 10.35634/2412-9593-2020-30-5-673-678
Petrov S.B., Mazunina S.D. The experience of neural network modeling in managing the achievement of criteria of a new model of a medical organization using lean technologies. *Bulletin of the Udmurt University*. 2020; 30(5): 673–678 (In Russ.). DOI: 10.35634/2412-9593-2020-30-5-673-678
16. May R.J., Maier H.R., Dandy G.C. Data splitting for artificial neural networks using SOM-based stratified sampling. *Neural. Netw.* 2010; 23(2): 283–294. DOI: 10.1016/j.neunet.2009.11.009
17. Samanta B., Nataraj C. Automated diagnosis of cardiac state in healthcare systems using computational intelligence. *International Journal of Services Operations and Informatics*. 2008; 3(2): 162–177. DOI: 10.1504/IJSOI.2008.019331
18. Жданова Е.В., Рубцова Е.В. Опыт внедрения пилотного проекта «Искусственный интеллект» в работе участкового терапевта на территории Ямало-Ненецкого автономного округа: пилотное одномоментное скрининговое наблюдательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29(4): 14–31. DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31
Zhdanova E.V., Rubtsova E.V. The experience of implementing the pilot project "Artificial Intelligence" in the work of a district therapist in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug: a pilot one-stage screening observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29(4): 14–31 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2022-29-4-14-31
19. Курмангулов А.А., Набиева К.У., Рахимжанова А.К. Оценка содержательной части навигационных систем медицинских организаций с позиций бережливого производства. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021; 28(1): 70–83. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-70-83
Kurmangulov A.A., Nabieva K.U., Rakhimzhanova A.K. Substantive navigation systems in medical institutions: a lean perspective. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021; 28(1): 70–83 (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-70-83
20. Moghimi F.H., Wickramasinghe N. Chapter 2: Artificial Neural Network for Excellence to Facilitate Lean Thinking Adoption in Healthcare Contexts. *Lean Thinking for Healthcare*. New York: Springer Science; 2014. DOI: 10.1007/978-1-4614-8036-5_2
21. Xiao C., Choi E., Sun J. Opportunities and challenges in developing deep learning models using electronic health records data: a system-

- atic review. *J. Am. Med. Inform. Assoc.* 2018; 25(10): 1419–1428. DOI: 10.1093/jamia/ocy068
22. Рапаков Г.Г., Банщикова Г.Т., Горбунов В.А., Ударатин А.В. Использование методов машинного обучения при коррекции поведенческих факторов риска в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник Череповецкого государственного университета*. 2020; 4(97): 54–68. DOI: 10.23859/1994-0637-2020-4-97-5
- Rapakov G.G., Banchchikov G.T., Gorbunov V.A., Udaratin A.V. The use of machine learning methods in the correction of behavioral risk factors in the prevention of cardiovascular diseases. *Bulletin of Cherepovets State University*. 2020; 4(97): 54–68 (In Russ.). DOI: 10.23859/1994-0637-2020-4-97-5
23. Соловьев А.А., Копысова Н.В. Удовлетворенность пациентов качеством медицинских услуг на разных этапах реализации проекта «Бережливая поликлиника» в Томской области. *Сибирский медицинский журнал*. 2018; 4: 154–157. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-154-157
- Solov'ev A.A., Kopysova N.V. Patient satisfaction with the quality of medical services at different stages of the implementation of the project “Lean polyclinic” in the Tomsk region. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2018; 4: 154–157 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-154-157
24. Царик Г.Н., Рытенкова О.Л., Грачева Т.Ю. Управление развитием медицинских организаций. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021; 6(1): 8–15. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-8-15
- Tsarik G.N., Rytenkova G.L., Gracheva T.Yu. Lean technology principles improve management of medical organizations. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021; 6(1): 8–15 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-8-15
25. Ластовецкий А.Г., Титов И.Г., Китанина К.Ю. Оценка принципов бережливого производства в медицинских учреждениях в перспективе и в настоящем. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2018; 4: 83–93. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16082
- Lastovetskiy A.G., Titov I.G., Kitanina K.Yu. Evaluation the principles of lean manufacturing in medical institutions in perspective and in present. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologii. Elektronnoe Izdanie*. 2018; 4: 83–93 (In Russ.). DOI: 10.24411/2075-4094-2018-16082

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мазунина Светлана Диановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления, директор учебно-методического центра по развитию бережливых технологий и здравоохранения («Фабрика процессов») федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Svetlana D. Mazunina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of Department of Public Health and Health Care with Course of Economics and Management, Director of Educational and Methodological Center for Development of Lean Technologies and Health Care (*Process Factory*), Kirov State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-3197-6519>

Петров Сергей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления, заведующий кафедрой гигиены федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Sergey B. Petrov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of Department of Public Health and Health Care with Course of Economics and Management, Head of Department of Hygiene, Kirov State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2592-4432>

Мелконян Карина Игоревна — кандидат медицинских наук, проректор по инновационной деятельности, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Karina I. Melkonyan — Cand. Sci. (Med.), Vice-Rector for Innovative Activity, Head of Central Research Laboratory, Assoc. Prof. of Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0003-2451-6813>

Веселова Дарья Валерьевна — кандидат фармацевтических наук, начальник отдела по инновационной деятельности, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, руководитель учебного центра «Фабрика процессов» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Dariya V. Veselova — Cand. Sci. (Pharmacy), Head of Innovative Activity Unit, Assoc. Prof. of Department of Public Health and History of Medicine, Head of Training Center “*Process Factory*”, Kuban State Medical University, Russia.

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

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-54-63>

УДК 614.2:330.59

© К.В. Шелыгин, Ю.А. Сумароков



ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОПУЛЯЦИОННОГО ЗДОРОВЬЯ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРВОЕ ДВАДЦАТИЛЕТИЕ XXI ВЕКА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

К.В. Шелыгин, Ю.А. Сумароков

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163000, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Оценка динамических характеристик базовых показателей популяционного здоровья является необходимостью в условиях организации планомерного поддержания развития человеческого потенциала, качества жизни и результативности функционирования системы здравоохранения арктических и приарктических территорий России. Основанием для проведения исследования является необходимость в постоянном отслеживании медико-демографической ситуации для обеспечения своевременной коррекции мероприятий, направленных на повышение эффективности системы здравоохранения. **Цель исследования** — оценить тенденции базовых медико-демографических показателей, характеризующих популяционное здоровье Архангельской области. Целевая популяция: население Архангельской области, воздействий нет, исходов нет. **Методы.** Критерии формирования выборки или групп: исследование выполнено сплошным методом на основе изучения генеральной совокупности медико-демографических событий. Основным критерий включения — наличие сведения о медико-демографическом событии в Архангельской области в Российской базе данных по рождаемости и смертности, базе данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат). Оцениваемые параметры: в исследовании использованы статистические данные ожидаемой продолжительности жизни, младенческой смертности инвалидности, заболеваемости, коэффициентов естественного прироста и хронизации, относящиеся к населению Архангельской области без учета Ненецкого автономного округа. Условия наблюдения: исследование проведено в период с 2021 по 2022 г. Использованы следующие методы измерения: авторегрессия и проинтегрированное скользящее среднее, метод Ирвина для выявления аномальных значений, линейная регрессия, показатели динамики временных рядов, метод цепных подстановок. Описание выборки: исследование выполнено сплошным методом на основе изучения генеральной совокупности медико-демографических событий. **Результаты.** Основным результатом исследования: коэффициенты естественного прироста населения и хронизации продемонстрировали устойчивую негативную тенденцию, что свидетельствует о снижении потенциала воспроизводства населения, увеличении хронических форм заболеваний. Показатели ожидаемой продолжительности жизни, первичной заболеваемости, первичной инвалидности, при положительной динамике, продемонстрировали тенденцию к исчерпанию положительного потенциала. Единственным показателем, устойчиво демонстрирующим положительную динамику, явилась младенческая смертность. Дополнительные результаты исследования отсутствуют. **Заключение.** По результатам нашего исследования установлено ухудшение показателей популяционного здоровья населения Архангельской области, что может быть обеспечено снижением уровня и качества жизни населения, а также снижением эффективности и ростом дисфункциональности системы здравоохранения. Исследование не имеет ограничений.

Ключевые слова: популяционное здоровье, арктические территории, здравоохранение

Для цитирования: Шелыгин К.В., Сумароков Ю.А. Динамические характеристики медико-демографических показателей популяционного здоровья Архангельской области в первое двадцатилетие XXI века: ретроспективное аналитическое описательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 54–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-54-63>

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Соответствие принципам этики: проведенное исследование одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пр-т Троицкий, 51, г. Архангельск, Россия), протокол № 02/05-19 от 29.05.2019 г.

Вклад авторов: Шелыгин К.В., Сумароков Ю.А. — разработка концепции и дизайна исследования; Шелыгин К.В. — сбор данных; Шелыгин К.В., Сумароков Ю.А. — анализ и интерпретация результатов; Шелыгин К.В. — обзор литературы, проведение статистического анализа; составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Сумароков Ю.А. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Шелыгин Кирилл Валерьевич; e-mail: shellugin@yandex.ru; просп. Троицкий, д. 51, г. Архангельск, 163000, Россия

Получена: 25.10.2022/ Получена после доработки: 31.01.2023/ Принята к публикации: 20.03.2023

DYNAMIC CHARACTERISTICS OF MEDICAL AND DEMOGRAPHIC INDICATORS OF PUBLIC HEALTH IN ARKHANGELSK OBLAST IN THE FIRST TWENTY YEARS OF THE XXI CENTURY: RETROSPECTIVE ANALYTICAL DESCRIPTIVE STUDY

Kirill V. Shelygin, Yury A. Sumarokov

Northern State Medical University, Troitskiy Ave., 51, Arkhangelsk, 163000, Russia

ABSTRACT

Background. Assessing the dynamic characteristics of basic public health indicators is essential to ensure the sustainable human development, quality of life and health care system performance in the Arctic and Subarctic regions of Russia. The study is based on the need for constant monitoring of the medical and demographic situation in order to provide timely correction of measures for improving the health care system performance. **Objective** — to assess the trends in basic medical and demographic indicators characterizing the population health of the Arkhangelsk Oblast. Target population: population of the Arkhangelsk Oblast, no impacts, no outcomes. **Methods.** Criteria for sample or group formation: the research was performed by means of a continuous method based on the study of population of medical and demographic events. The main inclusion criterion was the availability of information about a medical and demographic event in the Arkhangelsk Oblast in the Russian Fertility and Mortality database (RusFMD), the database of the Federal State Statistics Service (Rosstat). Estimated parameters: life expectancy, infant mortality, disability, morbidity, natural population growth and chronicity rates related to the population of the Arkhangelsk Oblast excluding the Nenets Autonomous Okrug. The study was conducted between 2021 and 2022. The following measurement methods were used: autoregressive and integrated moving average, Irwin method to identify abnormal values, linear regression, time series dynamics, and method of chain substitutions. The research was performed by means of a continuous method based on studying the population of medical and demographic events. **Results.** Natural population growth and chronicity rates showed a stable negative trend, which indicated a decrease in the reproduction potential of the population, and an increase in chronic forms of diseases. Life expectancy, primary morbidity, and primary disability demonstrated a positive trend, but with a tendency to exhaust the positive potential. Infant mortality was the only indicator that consistently showed a positive trend. No additional results of the research were reported. **Conclusion.** The results of the study demonstrated the deterioration in population health of the Arkhangelsk Oblast, which may be due to a decline in living standards and quality of life as well as to a decrease in health care system performance and a rise in its dysfunctionality. The study has no limitations.

Keywords: public health, Arctic regions, health care

For citation: Shelygin K.V., Sumarokov Yu.A. Dynamic Characteristics of Medical and Demographic Indicators of Public Health in Arkhangelsk Oblast in the First Twenty Years of the XXI Century: Retrospective Analytical Descriptive Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 54–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-54-63>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Committee for Ethics of Northern State Medical University (Troitskiy Ave., 51, Arkhangelsk, Russia), Minutes No. 02/05-19 of May 29, 2019.

Author contributions. Shelygin K.V., Sumarokov Yu.A. — concept statement and contribution to the scientific layout; Shelygin K.V. — data collection; Shelygin K.V., Sumarokov Yu.A. — analysis and interpretation of results; Shelygin K.V. — literature review, statistical analysis; drafting the manuscript and preparing its final version; Sumarokov Yu.A. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Kirill V. Shelygin, e-mail: shellugin@yandex.ru; Troitskiy Ave., 51, Arkhangelsk, 163000, Russia

Received: 25.10.2022/ Received after revision: 31.01.2023/ Accepted: 20.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

Базовой особенностью демографической ситуации в России является продолжающаяся депопуляция [1–6]. Поэтому актуально устойчивое демографическое развитие, в том числе арктических и приарктических регионов¹.

В основе обеспечения стабилизации и улучшения медико-демографической ситуации лежит научный мониторинг базовых показателей отражающих в том числе уровень

и качество жизни населения, человеческого потенциала, эффективность функционирования региональной системы здравоохранения.

Цель исследования — оценить тенденции базовых медико-демографических показателей, характеризующих популяционное здоровье, развитие человеческого потенциала, качества жизни и результативности

¹ Перечень поручений по итогам совещания по вопросу развития Арктической зоны Российской Федерации. DateViews 06.11.2022. URL: www.kremlin.ru/acts/assignments/orders/68462

функционирования системы здравоохранения Архангельской области.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное аналитическое описательное исследование.

Условия проведения исследования

Анализ полученных данных проводился на базе кафедры психиатрии и клинической психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет». Министерства здравоохранения Российской Федерации. Настоящее исследование проведено в период с 2021 по 2022 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Основной критерий включения — наличие сведения о медико-демографическом событии в Архангельской области в Российской базе данных по рождаемости и смертности², базе данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат)³.

Критерии невключения

Отсутствие сведения о медико-демографическом событии в Архангельской области в Российской базе данных по рождаемости и смертности, базе данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат), наличие сведений, не относящихся к популяции, проживающей в Архангельской области.

Описание критериев соответствия

Первичный материал в виде готовых коэффициентов был сгруппирован по категориям общественного здоровья. Категориальные переменные: показатели рождаемости, смертности, заболеваемости, инвалидности включали показатели, зафиксированные в официальных статистических источниках.

Подбор участников в группы

Подбор осуществлялся по результатам анализа статистической отчетности о смерти, рождении, присвоении инвалидности и заболеваемости населения. В исследование включены все случаи смерти, рождения, впервые присвоенной инвалидности, заболеваемости, произошедшие в регионе за период 2010–2020 гг.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Коэффициенты естественного движения населения (первичной заболеваемости, младенческой смертности); коэффициент естественного прироста; показатели первичной инвалидности; показатели ожидаемой продолжительности жизни при рождении; коэффициент хронизации (отношение общей к первичной заболеваемости) [7].

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предполагались.

Методы измерения целевых показателей

Для выявления аномальных значений (выбросов) использован метод Ирвина [8]. Оценка тенденции (тренда) производилась построением уравнения линейной регрессии показателя от времени. Наличие значимой связи показателей оценивалось путем построения модели авторегрессии и проинтегрированного скользящего среднего с передаточной функцией (АРПСС). Вклад отдельных составляющих оценивался методом цепных подстановок и сравнением средних темпов прироста.

Полученные данные были занесены в таблицы и построены их графические изображения в виде линейных диаграмм.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

На результаты исследования могли оказывать влияние изменение численности и возрастно-полового состава населения. Для минимизации этого влияния нами использовались интенсивные показатели, представленные в официальных статистических источниках.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование выполнено сплошным методом на основе изучения генеральной совокупности медико-демографических событий.

Статистические методы

Рассчитаны показатели динамики, построены уравнения линейной регрессии с измерением значимости и коэффициента детерминации, построены модели АРИМА с передаточной функцией с расчетом нормализованного байесовского информационного критерия, рассчитаны значения коэффициентов методом Ирвина, рассчитаны коэффициенты методом цепных подстановок. Накопление первичной информации, ее обработка, а также визуализация содержимого на основе полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (Microsoft, USA), статистическом пакете Gretl 2022 с (отсутствует страна-производитель, фирма-производитель, свободное программное обеспечение, лицензия GNU General Public License).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика группы исследования

Проведено сплошное исследование в популяции Архангельской области в динамике за 2010–2020 гг. Группа исследования формировалась на основании возникновения медико-демографического события: смерти, рождения, заболевания, получения инвалидности. Учитывалось возникновение данных события во всей популяции населения региона, учитывались все медико-демографические случаи. Дополнительные критерии отбора и формирования группы не применялись.

² Российская база данных по рождаемости и смертности. Центр демографических исследований Российской экономической школы, Москва (Россия). URL: http://demogr.nes.ru/index.php/ru/demogr_indicat/data

³ Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Регионы России. Социально-экономические показатели. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13204>

За указанный период численность населения региона сократилась на 251 тысячу человек и на 2020 г. составила 1087,6 тыс., получили впервые в жизни инвалидность 806 230 человек, число лиц с впервые установленным диагнозом заболевания составило 138 055,8 человека, средняя многолетняя ожидаемой продолжительности жизни при рождении была 70,6 года.

Основные результаты исследования

Основной чертой баланса естественного и миграционного движений населения была смена тенденции в середине 2010-х гг. До 2013 г. депопуляция обеспечивалась ростом миграционного оттока, а с 2014 г. экспоненциально нарастает естественная убыль (рис. 1).

Фундаментальным показателем, характеризующим медико-демографические и социально-экономические процессы, является ожидаемая продолжительность жизни при рождении (ОПЖ) [9–12].

За рассматриваемый период ОПЖ по Архангельской области была в среднем на 1,05% (на 0,7 года) ниже, чем в стране (рис. 2). Динамика показателя конгруэнтна общероссийской. Обращает на себя внимание динамика за 2020 год: в обоих временных рядах резкое снижение показателя (для страны на 2,5%, для области — на 1,3%), в результате чего уровень ОПЖ в области и в стране практически сравнялся, нивелировав преимущество показателя в целом по стране. Проверкой методом Ирвина установлено аномальное значение показателя в 2020 году для России ($\lambda = 1,328$, $\lambda_{кр} = 1,3$, $p \leq 0,05$). Для области аномальных значений не выявлено. Если не брать в расчет резкое снижение в 2020 г., то с 2010 г. показатель в целом по стране увеличился на 6,38, по области — на 6,34%, в среднем уровень показателя по стране был 71,3, стандартное отклонение 1,4, в Архангельской области 70,6, стандартное отклонение 1,4, что сопоставимо и свиде-

тельствует о единстве динамического процесса. Несмотря на восходящую тенденцию, отмечается замедление процесса роста показателя (рис. 2).

Динамический рисунок показателя естественного прироста (ЕП) населения имел четкую тенденцию увеличения до 2013 г. и понижения с 2014 г. $Y_{2010-2013} = -2,9 + 0,55 \times x$, $R^2 = 0,99$, $p = 0,001$, $Y_{2013-2020} = 3,2 + 0,8 \times x$, $R^2 = 0,91$, $p = 0,001$ (рис. 3). Несмотря на рост показателя в 2010–2013 гг., он оставался отрицательным, что связано с непрекращавшейся убылью населения региона. После 2013 г. эта тенденция усилилась, а в 2020 г. достигла пика. В 2020 г. по сравнению с 2010 г. естественный прирост уменьшился на 4,4, или на 191,3%. Анализ темпа наращивания показывает, что потенциал замедления естественного прироста населения в регионе исчерпался к 2013 году, после чего началось ухудшение ситуации (рис. 3). Анализ критерием Ирвина не выявил аномальных значений, что свидетельствует о плановости наблюдающихся тенденций.

Генеральная тенденция первичной заболеваемости населения — нисходящая с 2012 г. (рис. 4). Она имела период практически горизонтального тренда с 2014 по 2018 г., после чего тенденция вновь вернулась к снижению. В 2020 г. по сравнению с 2010 г. первичная заболеваемость уменьшилась на 7580 человек на 100 000 населения, или на 7,4%. Несмотря на снижение уровня первичной заболеваемости, с 2016 года наблюдается достаточно устойчивая тенденция к замедлению этого процесса.

Коэффициент хронизации (КХ) рассчитывается как отношение общей к первичной заболеваемости и характеризует степень перехода острой патологии в хроническую [7, 10].

Динамика КХ имела восходящую тенденцию с некоторым замедлением в 2014–2018 гг., что связано с боковой тенденцией динамики первичной заболеваемости в этот

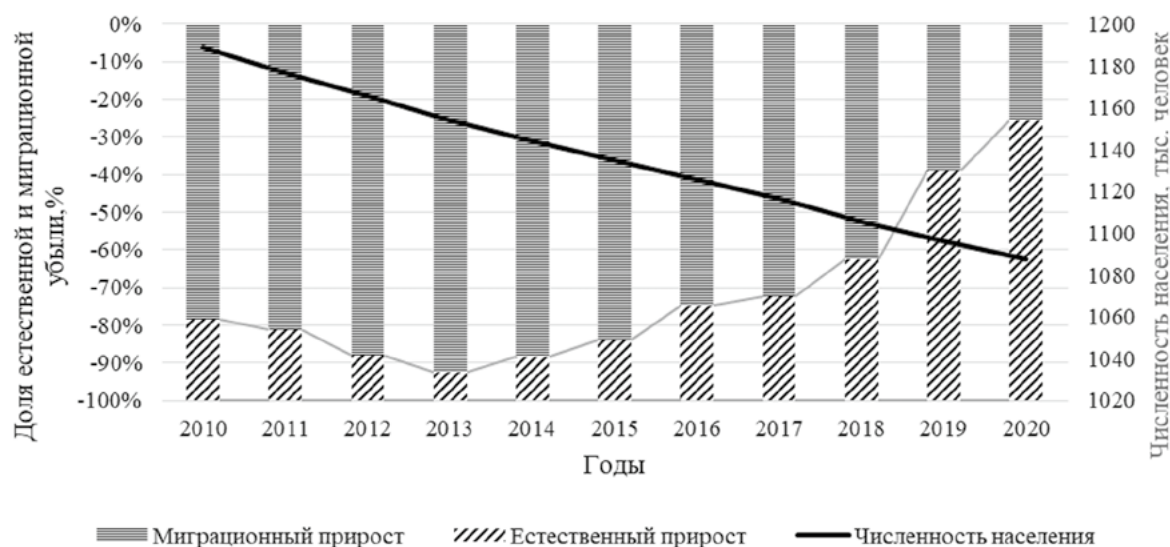


Рис. 1. Динамика численности населения и доля естественной и миграционной убыли, Архангельская область, тысяч человек, %.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 1. Population dynamics, natural decrease and migration loss, Arkhangelsk Oblast, thousand people, %.

Note: performed by the authors.

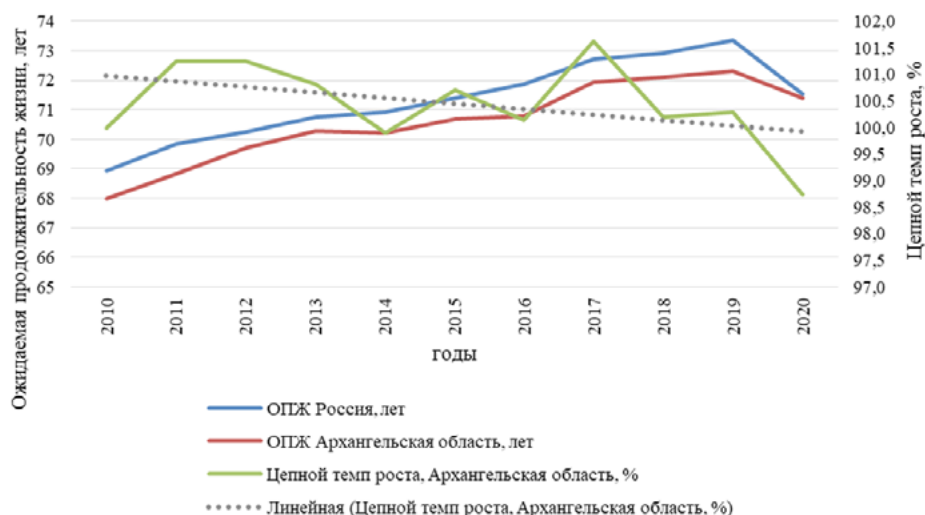


Рис. 2. Динамика показателей ожидаемой продолжительности жизни, Российская Федерация, Архангельская область, 2010–2020 гг., лет.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни.

Fig. 2. Life expectancy dynamics, Arkhangelsk Oblast (Russia), 2010–2020, years

Note: performed by the authors. Abbreviations: ОПЖ — life expectancy.



Рис. 3. Динамика коэффициента естественного прироста и его темпа нарашения, Архангельская область, 2010–2020 гг., коэффициент на 1000 населения, %.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Dynamics of natural growth and its rate, Arkhangelsk Oblast, 2010–2020, coefficient per 1000, %.

Note: performed by the authors.

период, $Y_{2010-2020} = 1,68 + 0,04x$, $R^2 = 0,92$, $p = 0,000$ (рис. 4). В 2020 г. по сравнению с 2010 г. КХ увеличился на 0,5, или на 29,4%. В среднем КХ с каждым периодом увеличивался на 2,6%. Проверка методом Ирвина не выявила аномальных наблюдений в рядах первичной заболеваемости и коэффициента хронизации.

Динамика показателя первичной инвалидности представлена четырьмя периодами: ростом в 2010–2014 гг. ($Y = 59,7 + 0,94x$, $R^2 = 0,79$, $p = 0,000$), резким снижением в 2015–2016 гг. ($Y = 55,4 - 4,8x$, $R^2 = 0,96$, $p = 0,041$), увеличением в 2017 и 2018 г. ($Y = 42,7 + 1,7x$, $R^2 = 0,96$, $p = 0,042$) и вновь снижением в 2019–2020 гг. ($Y = 102,5$

$+ 4,9x$, $R^2 = 0,90$, $p = 0,040$) (рис. 5). В 2020 г. по сравнению с 2010 г. первичная инвалидность уменьшилась на 20,7%. С каждым годом первичная инвалидность в среднем уменьшалась на 2,3%. Темп нарашения показывает, что тенденция ряда убывающая, что свидетельствует о замедлении динамики. Проверка методом Ирвина выявила аномальные значения в 2016 и 2020 годах ($\lambda_{2016} = 1,333$, $\lambda_{2020} = 1,558$ при $\lambda_{кр} = 1,3$, $p \leq 0,05$).

Динамика показателя младенческой смертности делилась на два периода: повышения в 2010–2013 гг. с последующим разворотом к снижению (рис. 6). В 2020 г. по сравнению с 2010 г. младенческая смертность уменьшилась

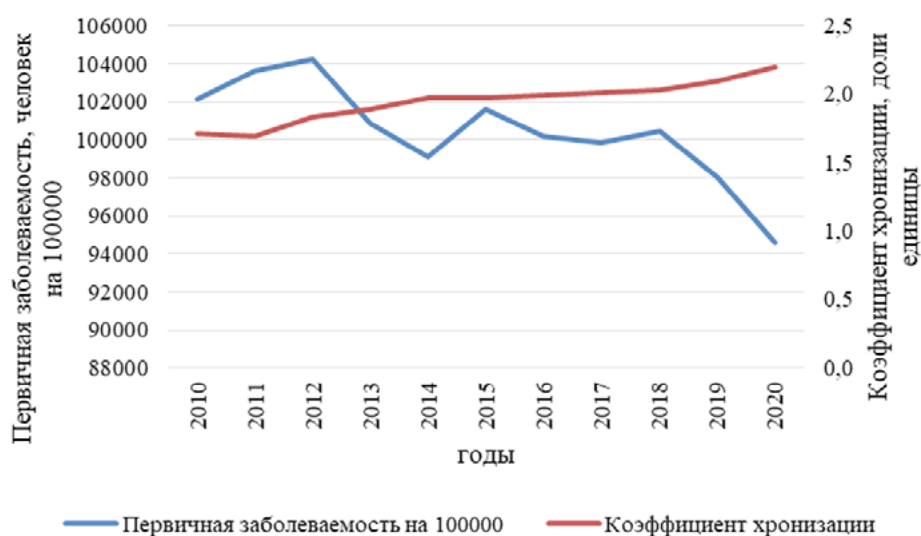


Рис. 4. Динамика первичной заболеваемости и коэффициента хронизации. Архангельская область, 2010–2020 гг., на 100 000 населения, коэффициент.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Dynamics of primary morbidity and chronicity rate, Arkhangelsk Oblast, 2010–2020, coefficient per 100,000.

Note: performed by the authors.

на 52,9%. С каждым годом младенческая смертность в среднем уменьшалась на 0,36, или на 7,3%. Темп наращения показывает, что тенденция ряда возрастающая, что свидетельствует об ускорении снижения младенческой смертности. Проверка на выбросы критерием Ирвина не выявила аномальных значений.

Дополнительные результаты исследования

Дополнительные результаты исследования отсутствуют.

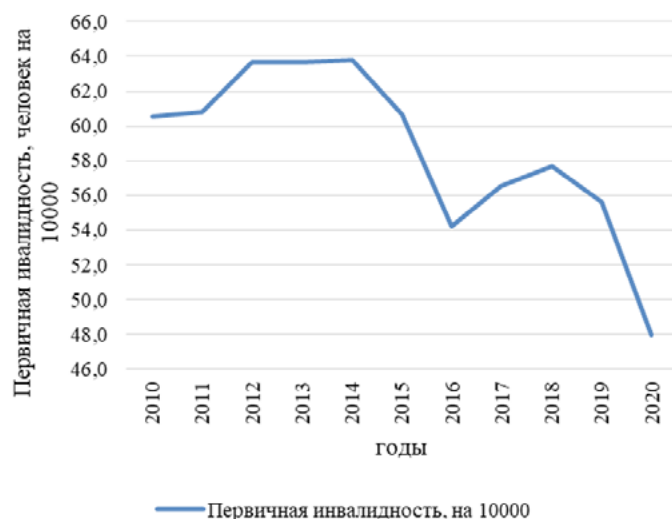


Рис. 5. Динамика показателя первичной инвалидности, Архангельская область, 2010–2020 гг., на 10 000 населения.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig 5. Dynamics of primary disability, Arkhangelsk Oblast, 2010–2020, per 10,000.

Note: performed by the authors.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Нами была проанализирована динамика шести медико-демографических показателей за период 2010–2020 гг. Суммируя результаты, следует отметить, что два из них (коэффициент естественного прироста населения и коэффициент хронизации) продемонстрировали устойчивую негативную тенденцию, что свидетельствует о снижении



— Младенческая смертность на 1000 новорожденных

Рис. 6. Динамика показателя младенческой смертности, Архангельская область, 2010–2020 гг., на 1000 новорожденных.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 6. Dynamics of infant mortality, Arkhangelsk Oblast, 2010–2020, per 1000 infants.

Note: performed by the authors.

потенциала воспроизводства населения на изучаемой территории и увеличении хронических форм заболеваний. Остальные показатели, за исключением младенческой смертности, при положительной динамике продемонстрировали тенденцию к исчерпанию положительного потенциала. Таким образом, единственным показателем, устойчиво демонстрирующим положительную динамику, явилась младенческая смертность.

Ограничения исследования

Исследование не имеет ограничений.

Интерпретация результатов исследования

Резкое снижение ОПЖ как в целом по стране, так и в Архангельской области в 2020 г. объясняется ростом смертности, вызванным пандемией COVID-19 [13–15]. Подтверждением тому служит аномальность снижения ОПЖ в целом по стране, установленная методом Ирвина.

Естественный прирост населения был отрицательным. До 2013 г. преобладала тенденция к сокращению убыли населения, с 2014 г. началось увеличение убыли, в 2020 г. этот процесс стал максимальным, что связано, по-видимому, с пандемией COVID-19. Показатель естественного прироста населения является числовым выражением разности показателей рождаемости и смертности и содержательно отражает интенсивность роста (убыли) населения за счет его рождаемости и смертности. Расчет методом цепных подстановок выявил разнонаправленный вклад рождаемости и смертности (табл. 1). Сокращение естественной убыли населения в 2010–2013 гг. было обеспечено преимущественно изменением уровня смертности. В результате в 2013 году коэффициент естественной убыли вплотную приблизился к нулевой отметке (-0,7 на 1000 населения), но не превысил ее. К 2014 году потенциал роста, обеспеченный снижением смертности, был исчерпан и последующее снижение обеспечивалось сокращением рождаемости. В 2020 году вклад рождаемости уменьшился, уступив место преобладающему вкладу смертности, что и обеспечило обвальное увеличение естественной убыли населения, связанной со сверхсмертностью, по-видимому, ассоциированной с COVID-19.

Таким образом, на рубеже первого и второго десятилетий нового века произошла смена ведущих факторов, обеспечивающих динамику естественного прироста (убыли) населения. Потенциал влияния роста рождаемости в регионе исчерпан с 2014 года. В целом, снижение уровня рождаемости может быть связано с формированием неблагоприятной социально-экономической ситуации, исчерпанием ресурса отложенных рождений, простимулированных государственной политикой, культуральными, личностными, индивидуальными факторами [16–20]. Следует указать, что ранее была показана ведущая роль рождаемости для воспроизводства населения [21]. В связи с этим утрата потенциала рождаемости делает невозможным развитие региона за счет коренного населения.

Десятилетняя динамика первичной заболеваемости населения региона имела генеральную нисходящую тенденцию с периодом замедления в 2014–2018 гг. Сама динамика была без аномальных значений (выбросов), что свидетельствует об отсутствии внешних одномоментных воздействий. Параллельно отмечалось увеличение коэффициента хронизации. Вычислительно данный показатель представляет собой отношение общей к первичной заболеваемости и содержательно показывает долю хронической патологии в структуре заболеваемости. Рост этого показателя свидетельствует об увеличении перехода острой в хроническую патологию, что может быть связано с поведенческими факторами риска, снижением эффективности работы системы здравоохранения [22]. Расчеты методом цепных подстановок установили превалирование вклада изменения общей заболеваемости в процесс роста хронической патологии (табл. 2).

Для подтверждения или опровержения ведущей роли смертности в динамике естественного движения населения провели анализ методом АРПСС с передаточной функцией. Наличие автокорреляции в остатках контролировали при помощи автокорреляционной функции (АКФ).

Анализ построенных моделей выявил улучшение модели при введении в нее показателей коэффициента смертности в качестве передаточной функции (табл. 3). Введение в модель показателей коэффициента рождаемости не привело к ее улучшению. АКФ всех моделей не имела

Таблица 1. Вклад рождаемости и смертности в динамику естественного прироста населения, Архангельская область, 2010–2020 гг., на 1000 населения

Table 1. Share of fertility and mortality in the dynamics of natural growth, Arkhangelsk Oblast, 2010–2020, per 1000

Факторы	Изменения за счет, Δ		
	2010–2013	2014–2019	2019–2020
Рождаемость, а	0,3	-3,7	-0,6
Смертность, b	1,3	0,2	-1,7
Естественный прирост, Z	1,6	-3,5	-2,3
	Средний темп прироста, %		
	2010–2013	2014–2019	2019–2020
Рождаемость	0,8	-6,8	-6,8
Смертность	-3,0	-0,3	12,9

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

значимых показателей, что свидетельствовало об отсутствии автокорреляции в остатках. Параметры модели динамики коэффициента естественного движения населения с передаточной функцией коэффициента смертности имели следующие значения: коэффициент на нулевом лаге $-0,673$, $p = 0,010$, что говорит об обратной зависимости между показателями смертности и коэффициента естественного прироста, при этом при снижении коэффициента смертности на $0,673$ пункта коэффициент естественного прироста увеличивается на 1.

Таким образом, на основании нескольких методов нами показана преобладающая роль смертности при оценке естественного движения населения в Архангельской области за период 2010–2020 гг.

Динамика первичной инвалидности населения региона имела четыре разнонаправленных периода. Возможно, это было связано с увеличением хронической патологии, отражающейся в восходящей тенденции коэффициента хронизации. Для проверки этой гипотезы провели построение модели АРПСС коэффициента первичной инвалидности

от времени без и с включением в нее передаточной функции в виде значений коэффициента хронизации. Установлено отсутствие внесения полезной информации в модель при включении в нее передаточной функции, что означает отсутствие влияния изменения уровня хронической патологии на уровень первичной инвалидности (табл. 4). Следует отметить, что ранее было установлено отсутствие доминирующей роли заболеваемости в формировании первичной инвалидности⁴ [23].

В этих условиях возможно выдвижение предположения о немедицинской детерминированности первичной инвалидности. В частности, аномальная флуктуация, отмеченная в 2016 г., могла носить аддитивный характер и быть связана с изменением законодательства в области пенсионного обеспечения^{5,6}. Помимо этого, известно, что в этот период в регионе произошло реформирование службы медико-социальной экспертизы⁷ (МСЭ), что также могло отразиться на динамических уровнях первичной инвалидности. В случае верности этого предположения рост показателя в 2016–2018 гг. носил компенсаторный харак-

Таблица 2. Вклад общей и первичной заболеваемости в динамику коэффициента хронизации, Архангельская область, 2010–2019 гг., на 1000 населения

Table 2. Share of general and primary morbidity in the dynamics of chronicity rate, Arkhangelsk Oblast, 2010–2019, per 1000

Факторы	2010	2019	Изменения за счет, Δ
Общая заболеваемость, а	175 185,3	205 726,7	0,3
Первичная заболеваемость, b	96 513,0	98 020,0	0,0
Коэффициент хронизации, Z	1,8	2,1	0,3
Средний темп прироста, %			
2010–2019			
Общая заболеваемость	1,8		
Первичная заболеваемость	0,2		

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

Таблица 3. Статистика модели авторегрессии и проинтегрированного скользящего среднего с передаточной функцией, Архангельская область, 2010–2020 гг.

Table 3. Statistics of autoregressive and integrated moving average model with transfer function, Arkhangelsk Oblast, 2010–2020

Динамический ряд	Модель	R^2	Нормализованный байесовский информационный критерий
Коэффициент естественного прироста населения	0,2,0	0,915	-0,849
Коэффициент естественного прироста населения + коэффициент рождаемости	0,2,0	0,915	-0,849
Коэффициент естественного прироста населения + коэффициент смертности	0,2,0	0,954	-1,464

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

⁴ Гусева Н.К., Герман С.В. Влияние заболеваемости на процесс формирования инвалидности населения. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2014; 1.

⁵ Федеральный закон «О страховых пенсиях» от 28.12.2013 № 400-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_156525/

⁶ Федеральный закон «О трудовых пенсиях в Российской Федерации» от 17.12.2001 № 173-ФЗ. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_34443/

⁷ Сообщения вестника государственной регистрации. URL: <https://www.list-org.com/company/3343884>

Таблица 4. Статистика модели авторегрессии и проинтегрированного скользящего среднего с передаточной функцией, коэффициент первичной инвалидности на 1000 населения, Архангельская область, 2010–2020 гг.

Table 4. Statistics of autoregressive and integrated moving average model with transfer function, primary disability rate, per 1000, Arkhangelsk Oblast, 2010–2020

Динамический ряд	Модель	R^2	Нормализованный байесовский информационный критерий
Коэффициент первичной инвалидности	0,1.0	0,515	2,766
Коэффициент первичной инвалидности прироста населения + коэффициент хронизации	0,1.0	0,515	2,766

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

тер и отражал возврат уровня к тенденции 2014–2016 гг., что косвенно подтверждается идентичностью углов наклона регрессии показателей от времени для этих периодов (рис. 5). Аномальный уровень первичной инвалидности в 2020 г. может быть связан с ограничениями работы МСЭ в период пандемии COVID-19. Следует отметить, что возможная связь уровней первичной инвалидности с административно-правовыми детерминантами требует отдельного изучения.

В регионе продолжается устойчивая тенденция последних десятилетий по снижению младенческой смертности. Подъем в начале 2010-х гг. имел локальный характер, не влиял на генеральную тенденцию и объясняется переходом на международный стандарт учета живорождения. Динамика цепных темпов прироста показывает устойчивую нисходящую тенденцию, что выводит регион в число лидеров по уровню младенческой смертности [24]. Отсутствие аномальных значений свидетельствует о достаточ-

ной равномерности процесса и отсутствии значительных внешних интервенций, прежде всего политико-правового характера.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Архангельской области сохраняется многолетняя тенденция депопуляции. Основным драйвером депопуляционного процесса является нарастающая естественная убыль населения. Естественная убыль населения преимущественно обеспечивается снижением рождаемости. Основные медико-демографические показатели демонстрируют снижение популяционного здоровья.

Второе десятилетие нового века охарактеризовалось ухудшением популяционного здоровья населения Архангельской области, связанного со снижением демографического потенциала, что может быть обеспечено снижением уровня и качества жизни населения, а также снижением эффективности и ростом дисфункциональности системы здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Карпов В.В., Петренко К.В., Дубовенко П.А. Депопуляция как индикатор демографического развития региона. *Наука о человеке: гуманитарные исследования*. 2020; 14(4): 186–193. DOI: 10.17238/issn1998-5320.2020.14.4.23
Karpov V.V., Petrenko K.V., Dubovenko P.A. Depopulation as the region demographic development indicator. *The Science of Person: Humanitarian Researches*. 2020; 14(4): 186–193 (In Russ.). DOI: 10.17238/issn1998-5320.2020.14.4.23
- Рыбаковский О.Л., Фадеева Т.А. Депопуляция в регионах России к началу 2020 года. *Народонаселение*. 2020; 23(3): 119–129. DOI: 10.19181/population.2020.23.3.11
Rybakovsky O.L., Fadeeva T.A. Depopulation in the regions of Russia by the beginning of 2020. *Population*. 2020; 23(3): 119–129 (In Russ.). DOI: 10.19181/population.2020.23.3.11
- Капитонов В.Ф., Ли-Ги-Ру С.Ю. Рождаемость и потенциальные меры повышения ее уровня. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2021; 67(2): 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-10
Kapitonov V.F., Li-Gi-Ru S.Yu. Birthrate and potential measure stoimproveit. *Social aspects of population health [serial online]*. 2021; 67(2): 10 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-2-10
- Куленцан А.Л., Марчук Н.А. Анализ депопуляции населения в РФ. *Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение*. 2021; 2(66): 44–49. DOI: 10.6060/snt.20216602.0006
Kulentsan A.L., Marchuk N.A. Analysis of the population of the population in the Russian Federation. *Sovremennye Naukoemkie Tekhnologii. Regional'noe Prilozhenie*. 2021; 2(66): 44–49 (In Russ.). DOI: 10.6060/snt.20216602.0006
- Рыбаковский Л.Л., Кожевникова Н.И. Депопуляция в России: этапы, особенности и возможности нейтрализации. *Социально-трудовые исследования*. 2019; 35(2): 6–15. DOI: 10.34022/2658-3712-2019-35-2-6-15
Rybakovskii L.L., Kozhevnikova N.I. Depopulation in Russia: its stages, features and possibilities of neutralization. *Social and labor search*. 2019; 35(2): 6–15 (In Russ.). DOI: 10.34022/2658-3712-2019-35-2-6-15
- Асканова О.В. Депопуляция населения Сибири в свете расселенческой проблемы России. *Экономика. Профессия. Бизнес*. 2022; 2: 5–14. DOI: 10.14258/epb202215
Askanova O.V. Depopulation of the population of Siberia in the light of the resettlement problem in Russia. *Economics. Profession. Business*. 2022; 2: 5–14 (In Russ.). DOI: 10.14258/epb202215
- Бантьева М.Н., Маношкина Е.М., Соколовская Т.А., Матвеев Э.Н. Тенденции заболеваемости и динамика хронизации патологии у детей 0–14 лет в Российской Федерации. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2019; 65(5): 10. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-10
Banteva M.N., Manoshkina E.M., Sokolovskaya T.A., Matveev E.N. Trends in incidence and dynamics of chronic pathology in children aged 0–14 in the Russian Federation. *Social aspects of population health [serial online]*. 2019; 65(5): 10 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-10
- Попукайло В.С. Обнаружение аномальных измерений при обработке данных малого объема. *Технология и конструирование в электронной аппаратуре*. 2016; 4–5: 42–46. DOI: 10.15222/TKEA2016.4-5.42. EDN XELLYL
Popukaylo V.S. Detection of outliers in processing of small size data. *Tekhnologiya i Konstruirovaniye v Elektronnoy Apparature*. 2016; 4–5: 42–46 (In Russ.). DOI: 10.15222/TKEA2016.4-5.42. EDN XELLYL
- Скипин Д.Л., Юхтанова Ю.А., Крыжановский О.А., Токмакова Е.Г. Ожидаемая продолжительность жизни в регионах России. *Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз*. 2022; 15(2): 156–171. DOI: 10.15838/esc.2022.2.80.10

- Skipin D.L., Yukhtanova Yu.A., Kryzhanovskiy O.A., Tokmakova E.G. Life expectancy in Russia's regions. *Economic and Social Changes: Facts, Trends, Forecast*. 2022; 15(2): 156–171 (In Russ.). DOI: 10.15838/esc.2022.2.80.10
10. Андреев Е.М. Действительно ли ожидаемая продолжительность жизни при рождении является наилучшим измерителем уровня смертности населения? *Демографическое обозрение*. 2021; 8(2): 6–26. DOI: 10.17323/demreview.v8i2.12780
Andreev E.M. Is life expectancy at birth really the best measure of mortality in a population? *Demograficheskoe Obozrenie*. 2021; 8(2): 6–26 (In Russ.). DOI: 10.17323/demreview.v8i2.12780
 11. Шпакова Р.Н. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении как целевой показатель в национальных проектах и региональных стратегиях социально-экономического развития. Государственное управление. *Электронный вестник*. 2021; 84: 165–186. DOI: 10.34023/2313-6383-2023-30-1-70-89
Shpakova R.N. Life expectancy at birth as a target in national projects and regional socio-economic development strategies. *Elektronnyy Vestnik*. 2021; 84: 165–186 (In Russ.). DOI: 10.24412/2070-1381-2021-84-165-186
 12. Владимирская А.А., Колосницына М.Г. Факторы ожидаемой продолжительности жизни: межстрановой анализ. *Вопросы статистики*. 2023; 30(1): 70–89. DOI: 10.34023/2313-6383-2023-30-1-70-89
Vladimirskaia A.A., Kolosnitsyna M.G. Factors in Life Expectancy: A Cross-Country Analysis. *Voprosy Statistiki*. 2023; 30(1): 70–89 (In Russ.). DOI: 10.34023/2313-6383-2023-30-1-70-89
 13. Горюшко Н.В., Пацала С.В. Основные причины избыточной смертности населения в России в условиях пандемии COVID-19. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2021; 67(6): 1. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-1
Gorushko N.V., Patsala S.V. Main causes of excess mortality in Russia in the context of the COVID-19 pandemic. *Social aspects of population health*. 2021; 67(6): 1 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-1
 14. Пастухова Е.Я., Морозова Е.А. Избыточная смертность в сибирских регионах в условиях пандемии COVID-19: динамика и факторы влияния. *Регионология*. 2022; 30(3): 602–623. DOI: 10.15507/2413-1407.120.030.202203.602-623
Pastukhova E.Ya., Morozova E.A. Excess Mortality in the Siberian Regions in the Context of the COVID-19 Pandemic: Dynamics and Affecting Factors. *Regionology*. 2022; 30(3): 602–623 (In Russ.). DOI: 10.15507/2413-1407.120.030.202203.602-623
 15. Кашепов А.В. Избыточная смертность населения во время пандемии COVID-19 в регионах России. *Вестник Алтайской академии экономики и права*. 2022; (9-3): 352–360. DOI: 10.17513/vaael.2481
Kashepov A.V. Excess mortality of the population during the COVID-19 pandemic in the regions of Russia. *Vestnik Altaiskoy Akademii Ekonomiki i Prava*. 2022; (9-3): 352–360 (In Russ.). DOI: 10.17513/vaael.2481
 16. Лунёва И.С., Иванова О.Ю., Хардикив А.В., Абросимова Н.В. Факторы, влияющие на рождаемость в современной России. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019; 19(2): 14–20. DOI: 10.17116/rosakush20191902114
Lunyova I.S., Ivanova O.Yu., Khardikov A.V., Abrosimova N.V. Factors in influencing the birthrates in modern Russia. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019; 19(2): 14–20 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191902114
 17. Семенова О.В., Бутовская М.Л. Рождаемость в современном российском обществе: роль экономических и культурных факторов в условиях растущей урбанизации. *Урбанистика*. 2019; 2: 49–63. DOI: 10.7256/2310-8673.2019.2.28966
Semenova O.V., Butovskaya M.L. Fertility in modern Russian society: the role of economic and cultural factors in the context of growing urbanization. *Urbanistics*. 2019; 2: 49–63. (In Russ.). DOI: 10.7256/2310-8673.2019.2.28966
 18. Трынов А.В., Костина С.Н., Банньих Г.А. Исследование социально-экономической детерминации рождаемости на основе анализа региональных панельных данных. *Экономика региона*. 2020; 16(3): 807–819. DOI: 10.17059/ekon.reg.2020-3-10
Trynov A.V., Kostina S.N., Bannykh G.A. Examination of Socio-economic Determinants of Fertility based on the Regional Panel Data Analysis. *Economy of region*. 2020; 16(3): 807–819 (In Russ.). DOI: 10.17059/ekon.reg.2020-3-10
 19. Ивершин А.В., Кожевина С.И. Анализ факторов рождаемости в России. *Интерэкспо Гео-Сибирь*. 2021; 2(4): 252–256. DOI: 10.33764/2618-981X-2021-2-4-252-256
Ivershin A.V., Kogevina S.I. Analysis of fertility factors in Russia. *Interexpo Geo-Sibir*. 2021; 2(4): 252–256 (In Russ.). DOI: 10.33764/2618-981X-2021-2-4-252-256
 20. Ростовская Т.К., Архангельский В.Н., Кучмаева О.В., Судьин С.А. Факторы рождения второго ребенка в современной России (анализ социологического исследования). *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021; 29(3): 430–436. DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-430-436
Rostovskaya T.K., Arkhangelskiy V.N., Kuchmaeva O.V., Sudin S.A. The factors of birth of second child in contemporary Russia: The analysis of sociological survey results. *Problemy Socialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2021; 29(3): 430–436 (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2021-29-3-430-436
 21. Рыбаковский О.Л. Воспроизводство населения России: задачи, тенденции, факторы и возможные результаты к 2024 году. *Народонаселение*. 2020; 23(1): 53–66. DOI: 10.19181/population.2020.23.1.5
Rybakovskiy O.L. Russian population reproduction: challenges, trends, factors and possible results by 2024. *Population*. 2020; 23(1): 53–66 (In Russ.). DOI: 10.19181/population.2020.23.1.5
 22. Шелыгин К.В., Ушакова Т.Н., Зыкова Н.В., Ложкина Л.И., Микитюк В.А. Результативность управления системой здравоохранения (на примере Архангельской области). *Экология человека*. 2023; 30(3): 111–122. DOI: 10.17816/humecol21859
Shelygin K., Ushakova T.N., Zyкова N.V., Lozhkina L.I., Mikityuk V.A. Performance of management of the health system (on the example of the Arkhangelsk region). *Human Ecology*. 2023; 30(3): 111–122. DOI: 10.17816/humecol21859
 23. Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. Взаимосвязь уровня заболеваемости и распространенности инвалидности у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98(6): 207–214. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-207-214
Zelinskaya D.I., Terletskaia R.N. The relationship between the incidence and prevalence of disability in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2019; 98(6): 207–214 (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-6-207-214
 24. Шелыгин К.В., Сумароков Ю.А., Малявская С.И. Основные демографические тенденции Арктической и Приарктической зоны России. *Якутский медицинский журнал*. 2019; 2(66): 70–73. DOI: 10.25789/YMJ.2019.66
Shelygin K.V., Sumarov Y.A., Malyavskaya S.I. Major demographic tendencies of the Arctic and sub-arctic zone of Russia. *Yakut medical journal*. 2019; 2(66): 70–73. DOI: 10.25789/YMJ.2019.66

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шелыгин Кирилл Валерьевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии и клинической психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Kirill V. Shelygin — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Department of Psychiatry and Clinical Psychology, Northern State Medical University. <https://orcid.org/0000-0002-4827-2369>

Сумароков Юрий Александрович — начальник управления международного сотрудничества федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Yury A. Sumarov — Head of Department of International Cooperation, Northern State Medical University. <http://orcid.org/0000-0002-6693-838X>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75>

УДК 615.21/.26



© Е.Ю. Бибик, И.С. Олейник, А.А. Панков, К.А. Фролов, В.В. Доценко, С.Г. Кривоколыско

ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ С БОЛЕУТОЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ В ТЕСТЕ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ БОЛИ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОКЛИНИЧЕСКОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Е.Ю. Бибик¹, И.С. Олейник¹, А.А. Панков², К.А. Фролов^{1,2}, В.В. Доценко³, С.Г. Кривоколыско^{1,2}

¹ Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», кв-л 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, г. Луганск, 291045, Россия

² Государственное образовательное учреждение высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля», кв-л Молодежный, д. 20а, г. Луганск, 291034, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Главной задачей современной фармакокоррекции большинства заболеваний является максимально эффективное обезболивание. Поэтому поиск и исследование новых анальгетических препаратов стали актуальным направлением в фармакологии. **Цель исследования** — установить уровень болеутоляющей активности восьми новых синтезированных нами гетероциклических соединений производных 1,4-дигидропиридина в классическом тесте орофациальной тригеминальной боли в опытах на животных. **Методы.** Проведено экспериментальное доклиническое рандомизированное исследование анальгетической активности производных 1,4-дигидропиридина. Эксперимент осуществлен в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» на 100 белых беспородных крысах-самцах. Новые производные 1,4-дигидропиридинов предварительно исследованы в процессе виртуального биологического скрининга при помощи программ SwissTargetPrediction (Swiss Institute of Bioinformatics, Швейцария). Лабораторные животные распределялись на контрольную группу (крысам которой воспроизводился острый болевой синдром путем введения 0,1 мл 5% раствора формалина в область вибрисс без фармакокоррекции), группу сравнения (получавшую метамизол натрия (ООО «Фармстандарт») в дозе 7 мг/кг за полтора часа до моделирования острого болевого синдрома в области вибрисс) и 8 опытных групп (крысам которых за 1,5 часа до введения формалина внутриастрально вводили изучаемые новые производные 1,4-дигидропиридина в дозе 5 мг/кг). Через 10, 15 и 20 минут после моделирования острой боли подсчитывали число чесательных движений орофациальной области передними лапами за минуту. Статистическая обработка результатов проведенного эксперимента осуществлялась по методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость с использованием программы Statistica версии 12.5 (IBM, США). **Результаты.** У животных, получавших производные 1,4-дигидропиридина d02–133 и d02–172 в условиях проводимого эксперимента, установлено существенное (в 13–21 раз) уменьшение частоты чесательных движений уже на 10-й минуте наблюдения в сравнении с показателями у контрольной группы животных. На 15-й минуте анальгетическая активность указанных производных цианотиоацетамида возрастает в 14 и 11 раз в сравнении с аналогичным показателем у животных референтной группы. Через 20 минут анальгетическая активность этих соединений в отношении угнетения ноцицептивных импульсов, в сравнении с контрольной группой, также высока, поскольку число чесательных движений в области вибрисс у животных этих опытных групп в 8–9 раз меньше, чем в контроле. Тест орофациальной тригеминальной боли позволил обнаружить наличие максимально выраженной анальгетической активности у новых производных цианотиоацетамида под лабораторными шифрами d02–139, d02–133 и d02–172, превосходящей таковую у метамизола натрия. **Заключение.** Установлено, что новые оригинальные производные 1,4-дигидропиридина проявили высокую степень болеутоляющей активности.

Ключевые слова: болевой синдром, производные 1,4-дигидропиридина, анальгетическая активность, цианотиоацетамид, противовоспалительная активность

Для цитирования: Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридина как потенциальных средств с болеутоляющей активностью в тесте орофациальной тригеминальной боли: экспериментальное доклиническое рандомизированное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 64–75. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75>

Источники финансирования: Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45).

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики: Исследования одобрены комиссией по биоэтике государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, г. Луганск, Россия), протокол № 5 от 10.12.2020 г. Условия содержания животных и работы с ними соответство-

вали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. «О защите животных, используемых для научных целей», ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

Вклад авторов: Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. — разработка концепции и дизайна исследования; Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. — ресурсное обеспечение исследования; Бибик Е.Ю., Олейник И.С., Панков А.А., Доценко В.В. — сбор данных; Бибик Е.Ю., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. — анализ и интерпретация результатов; Олейник И.С., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В. — обзор литературы, проведение статистического анализа; Бибик Е.Ю. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Олейник И.С., Панков А.А., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Бибик Елена Юрьевна; e-mail: helen_bibik@mail.ru; кв-л 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, г. Луганск, 291045, Россия

Получена: 14.06.2022/ Получена после доработки: 12.01.2023/ Принята к публикации: 01.03.2023

NOVEL 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES AS POTENTIAL AGENTS WITH ANALGESIC ACTIVITY IN OROFACIAL TRIGEMINAL PAIN TEST: EXPERIMENTAL PRECLINICAL RANDOMIZED TRIAL

Elena Yu. Bibik¹, Irina S. Oleynik¹, Andrej A. Pankov², Konstantin A. Frolov^{1,2}, Viktor V. Dotsenko³, Sergej G. Krivokolysko^{1,2}

¹St. Luke Lugansk State Medical University, 50-letiya Oborony Luganska kv., 1G, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russia

²Dahl Lugansk State University, Molodezhnyy kv., 20A, Lugansk, Lugansk People's Republic, 291034, Russia

³Kuban State University, Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Background. In the majority of cases, contemporary pharmacological correction mainly focuses on the most effective analgesia. Therefore, the search for and research into new analgesic drugs are a priority in modern pharmacology. **Objective** — to establish the level of analgesic activity in eight novel heterocyclic compounds of 1,4-dihydropyridine derivatives synthesized in a classic test of orofacial trigeminal pain in animal experiments. **Methods.** An experimental preclinical randomized trial of the analgesic activity in 1,4-dihydropyridine derivatives was carried out. The experiment was conducted on 100 white male outbred rats in the laboratory of the Fundamental and Clinical Pharmacology Department, St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk People's Republic. Novel 1,4-dihydropyridine derivatives were preliminarily investigated in a virtual biological screening by means of Swiss Target Prediction tool (Swiss Institute of Bioinformatics, Switzerland). The laboratory animals were divided into a control group (rats were exposed to acute pain syndrome by injecting 0.1 ml of 5% formalin solution into the vibrissae area without pharmacological correction), a comparison group (rats which received metamizole sodium (OOO Farmstandard) at a dose of 7 mg/kg 1.5 hour prior to acute pain syndrome modeling in the vibrissae area), and eight experimental groups (1.5 hours before formalin administration, novel 1,4-dihydropyridine derivatives under study at a dose of 5 mg/kg were intragastrically injected). 10, 15 and 20 minutes after simulating acute pain, the number of scratching movements of the forelegs around orofacial region per minute was counted. Statistical processing of the results involved methods of mathematical statistics for quantitative variability and was carried out using Statistica 12.5 (IBM, USA). **Results.** Animals treated with 1,4-dihydropyridine derivatives *d02-133* and *d02-172* under the experimental conditions showed a significant (13–21 times) decrease in scratching movements frequency by the 10th minute of observation in comparison with the control group. By 15th minute, the analgesic activity of the cyanothioacetamide derivatives increased 14 and 11 times as compared to these indicators of the reference group. After 20 minutes, the analgesic activity of these compounds in terms of inhibiting nociceptive impulses, as compared to the control group, was also high, as the number of scratching movements in the vibrissae area in animals of these experimental groups was 8–9 times lower than in control group. The orofacial trigeminal pain test detected the most exhibited analgesic activity in novel cyanothioacetamide derivatives *d02-139*, *d02-133*, and *d02-172*, which appeared to be higher than that of metamizole sodium. **Conclusion.** It was found that novel original derivatives of 1,4-dihydropyridine showed a high degree of analgesic activity.

Keywords: pain syndrome, 1,4-dihydropyridine derivatives, analgesic activity, cyanothioacetamide, anti-inflammatory activity.

For citation: Bibik E.Yu., Oleynik I.S., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Novel 1,4-Dihydropyridine Derivatives as Potential Agents with Analgesic Activity IN Orofacial Trigeminal Pain Test: Experimental Preclinical Randomized Trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 64–75 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-64-75>

Funding. The study was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of the scientific project No. MFI-20.1-26/20 (application MFI-20.1/45).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Compliance with ethical standards. The study was approved by the Committee for Bioethics of St. Luke Lugansk State Medical University (50-letiya Oborony Luganska kv., 1G, Lugansk, Lugansk People's Republic, Russia), Minutes No. 5 of December 10, 2020. The animal welfare was kept in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on Humane Treatment of Animals, Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010. "On the protection of animals used for scientific purposes", GOST 33044–2014 "Principles of Good Laboratory Practice", approved by Order No. 1700-ST (November 20, 2014) of the Federal Agency on Technical Regulation and Metrology.

Author contributions: Bibik E.Yu., Oleynik I.S., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. — concept statement, contribution to the scientific layout; Bibik E.Yu., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. — resource support of research; Bibik E.Yu., Oleynik I.S., Pankov A.A., Dotsenko V.V. — data collection; Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. — analysis and interpretation of results; Oleynik I.S., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V. — literature review, statistical analysis; Bibik E.Y. — drafting the manuscript and preparing its final version; Oleynik I.S., Pankov A.A., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Elena Yu. Bibik; e-mail: helen_bibik@mail.ru; 50-letiya Oborony Luganska kv., 1G, Lugansk, 291045, Russia

Received: 14.06.2022/ **Received after revision:** 12.01.2023/ **Accepted:** 01.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Чувство боли известно каждому человеку. Болевой синдром является наиболее распространенным проявлением патологии в клинической практике [1–5]. Боль характеризуется как неприятное, мучительное состояние, свидетельствующее о сбое в работе какого-либо органа или систем органов, а также возможной травме. Болевой синдром появляется внезапно, может иметь различный характер, длительность и интенсивность. Являясь нередко первым симптомом заболевания, именно боль заставляет пациента обращаться к врачу [6, 7].

Общеизвестно, что болевой синдром является отображением системного патологического процесса, состоящего из местной реакции на повреждение, ощущения и передачи болевого импульса, его психоэмоциональной оценки и ответной поведенческой и вегетативной реакции живого организма [3, 7]. Одной из главных задач современной фармакокоррекции большинства заболеваний является максимально полное и быстрое обезболивание.

Согласно данным исследований [9], болевой синдром продолжительностью не менее одного дня в течение года наблюдался у 92,4% пациентов¹. Исходя из этого, очевидна и крайне велика актуальность поиска новых высокоэффективных болеутоляющих препаратов с минимальным спектром побочных эффектов или вовсе их отсутствием [10].

Цианотиоацетамид однозначно можно считать легкодоступным и многофункциональным реагентом для синтеза новых органических соединений. Одним из главных направлений использования тиоамида является синтез широкого круга *S*, *N*-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-цианопиридин-2 (1 *H*)-тионы и 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолаты. Дериваты цианотиоацетамида пиридинового ряда в настоящее время можно считать весьма полезным объектом исследования для изыскания новых лекарственных средств с многочисленными фармакологическими свойствами, включая анальгетические [11–20].

Анализируя имеющиеся сведения об особенностях синтеза, докинга и потенциальных биологических свойствах производных 1,4-дигидропиридина, можно прийти к заключению о возможном присутствии в спектре их фармакологических свойств болеутоляющей и жаропонижающей активности.

Начиная с 2014 года нами был получен обширный материал о разнообразных биологических свойствах отдельных частично гидрированных пиридинов. Каждому эксперименту на лабораторных животных предшествовал проведенный виртуальный биоскрининг по общепринятым программам (Swiss Target Prediction, разработанных учеными из Swiss Institute of Bioinformatics, [<http://swisstargetprediction.ch/index.php>], on-line pecyp-сов: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute [<https://cactus.nci.nih.gov/translate/>], OPSIN: Open Parser for Systematic IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [<https://opsin.ch.cam.ac.uk/>]) для определения образцов с наиболее вероятными антиноцицептивными свойствами по их способности связываться с рецепторами, ионными каналами или влиять на активность ферментных систем, участвующих в процессе воспаления и передачи болевого импульса [21].

С учетом предполагаемого анальгетического эффекта на основе программного обеспечения виртуального биоскрининга нами были отобраны восемь образцов производных цианотиоацетамида. Их структура и химическое строение представлены на рисунке 1.

Указанные образцы рекомендуются для дальнейших доклинических исследований в опытах на лабораторных животных в различных тестах по изучению болеутоляющей активности.

Синтез целевых соединений

Общая схема синтеза вышеуказанных соединений представлена на рисунке 2. Изначально дикетен **1** вводился в реакцию с 2,4-дихлоранилином **2**, при этом с количественным выходом получен *N*-(2,4-дихлорфенил)ацетиацетамид **3**. Последовательное взаимодействие цианотио-

¹ Павленко С. С. Состояние и проблемы эпидемиологических исследований болевых синдромов. *Боль*. 2006; 4: 2–7.

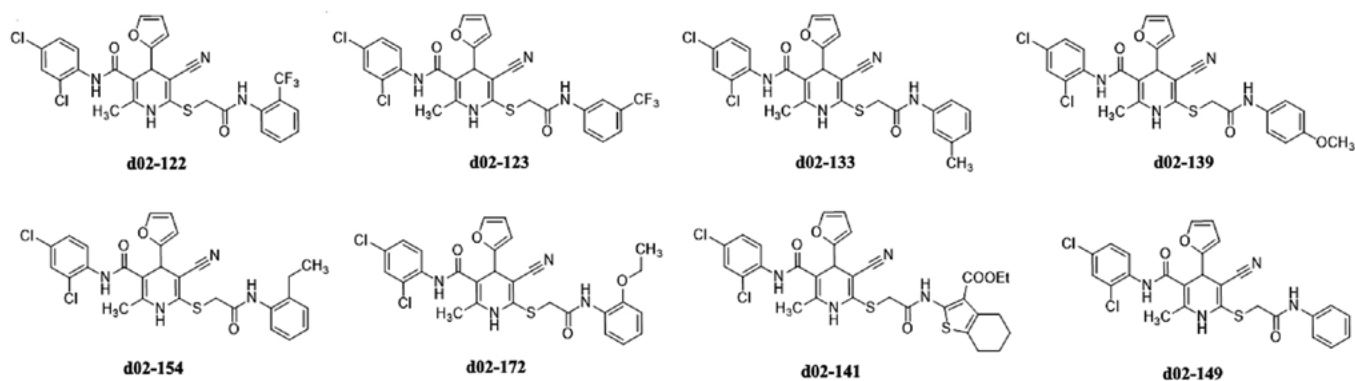


Рис. 1. Химические формулы исследуемых производных 1,4-дигидропиридина.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 1. Chemical formulas of 1,4-dihydropyridine derivatives under study.

Note: performed by the authors.

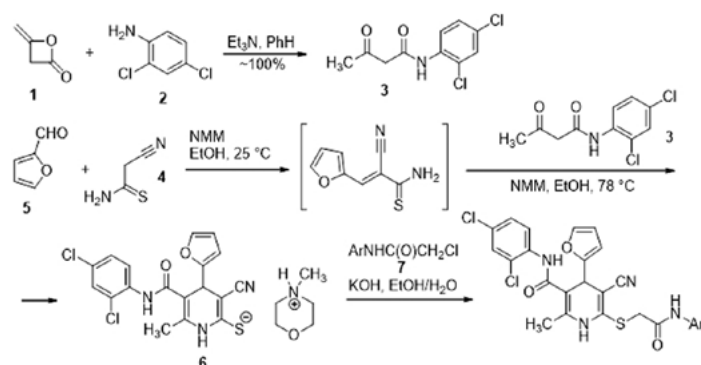


Рис. 2. Общая схема получения исследуемых производных 1,4-дигидропиридина.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. General scheme for obtaining 1,4-dihydropyridine derivatives under study.

Note: performed by the authors.

ацетамида **4** [22] с фурфуролом **5** и N-(2,4-дихлорфенил)ацетоацетамидом **3** в присутствии избытка N-метилморфолина (NMM) приводит к 6-метил-4-(2-фурил)-5-[(2,4-дихлорфенил)карбамоил]-3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолату N-метилморфолина **6**. Реакция протекает как каскад процессов конденсации по Кнёвенагелю, присоединения по Михаэлю с последующей гетероциклизацией. S-алкилирование полученного 3-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолата N-метилморфолина **6** продуктами хлорацетилирования первичных ароматических аминов, N-замещенными α -хлорацетамидами **7**, протекает в водном этаноле в присутствии эквимольного количества KOH по обычному механизму нуклеофильного замещения S_N2 и дает целевые продукты, 2-метил-6-[(2-оксо-2-{ариламино}этил)тио]-4-(2-фурил)-N-(2,4-дихлорфенил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамиды.

Среди основных наиболее вероятных биологических мишеней вышеприведенных избранных нами для опытов на животных образцов по результатам предикторного анализа следует указать циклооксигеназу 2 каннабиноидные рецепторы, коагуляционный фактор X, простагландинные, аденозиновые рецепторы и ангиотензиновые рецепторы.

Цель исследования — установить уровень болеутоляющей активности восьми новых синтезированных нами гетероциклических соединений производных 1,4-дигидропиридина в классическом тесте орофациальной тригеминальной боли в опытах на животных.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

100 белых беспородных крыс мужского пола в диапазоне массы 250–280 г были использованы для реализации эксперимента. Они поступили в лабораторию в зимний период из вивария государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»).

Размещение и содержание

Лабораторные белые крысы в период осуществления эксперимента содержались в соответствии с «Принципами надлежащей лабораторной практики» (утверждены приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.) под наблюдением со свободным доступом к воде и корму

при температуре окружающей среды 22–24 °С; естественном режиме освещения и относительной влажности воздуха 40–50%.

Дизайн исследований

Дизайн проведенного нами рандомизированного контролируемого исследования представлен на рисунке 3. Опыты *in vivo* осуществлены в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки».

Объем выборки

В эксперименте использовались состоящие из 10 лабораторных животных группы. Крысы подразделялись на контрольную (без фармакокоррекции), референтную или группу сравнения (которым вводили метамизол натрия) и восемь опытных экспериментальных групп (которые получали, соответственно, по одному из исследуемых новых производных цианотиоацетамида).

Критерии включения и исключения

Критерии включения

При осуществлении опытов были избраны самцы крыс без внешних признаков заболеваний и анатомических

нарушений, которые прошли необходимый карантин в виварном блоке ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки». В исследование включены экспериментальные животные, подвергнутые моделированию орофациальной тригеминальной боли в области вибрисс.

Критерии не включения

Лабораторные животные, вес которых отличался более чем на 50 г, для реализации эксперимента не подходили. Также в эксперимент не включались самки белых беспородных крыс.

Критерии исключения

При проведении экспериментальных исследований животные могли произвольно травмировать орофациальную зону, что явилось бы исключением из эксперимента. Кроме того, нагноение в этой области на любом этапе эксперимента стало бы причиной не включения животного в проведение дальнейшего эксперимента.

Рандомизация

Рандомное распределение по группам животных осуществлялось экспериментаторами непосредственно при получении их из вивария. Рандомизация проводилась методом «конвертов».

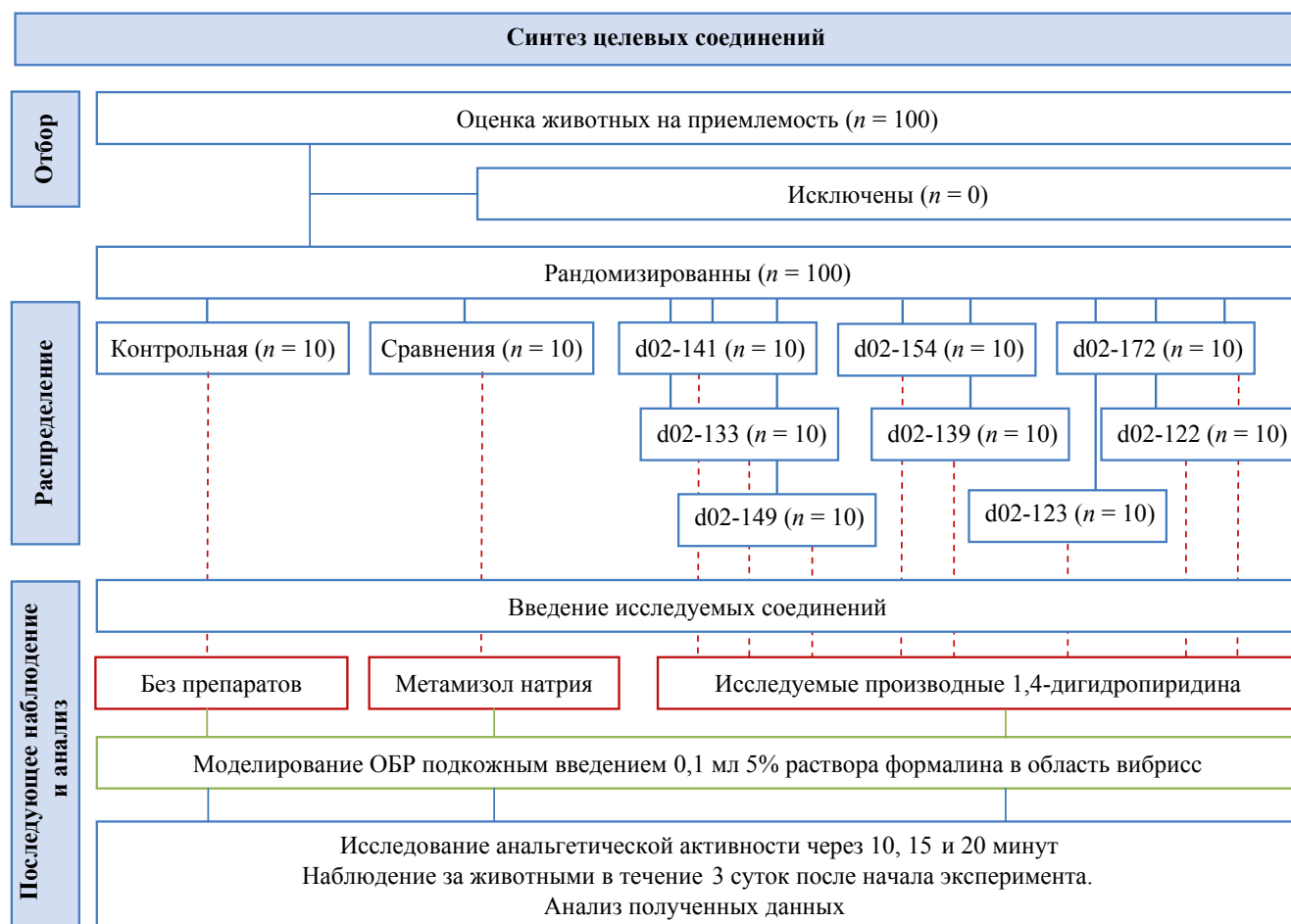


Рис. 3. Схема-дизайн исследования болеутоляющей активности исследуемых производных цианотиоацетамида.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE). Сокращения: ОБР — острая болевая реакция.

Fig. 3. Schematic diagram of the research design for analgesic activity of cyanothioacetamide derivatives under study.

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations). Abbreviations: ОБР — acute pain response.

Обеспечение анонимности данных

Во время моделирования острой болевой реакции и наблюдения за экспериментом в различные сроки согласно методике крысы находились под наблюдением двух соавторов статьи и кружковцев кафедры фундаментальной и клинической фармакологии. Оценка результатов проводилась двумя другими соавторами. Анализ данных осуществляли два третьих соавтора.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Установление наличия анальгетического эффекта в спектре фармакологической активности производных 1,4-дигидропиридинов, отобранных по итогам ранее осуществленного виртуального биологического скрининга. Фиксация и измерение результатов опытов на крысах в количественном отношении. Оценка результатов с показателями у животных контрольной группы и группы сравнения.

Экспериментальные процедуры

N-Арил- α -хлорацетамиды синтезировали взаимодействием 1,05 экв. хлорацетилхлорида с первичными ароматическими аминами (1,0 экв) в абсолютном толуоле при кипячении до прекращения выделения HCl с последующим удалением растворителя на ротационном испарителе. Выходы количественные.

Общая методика получения производных 1,4-дигидропиридина

Исходный 6-метил-4-(2-фурил)-5-((2,4-дихлорфенил)карбамоил)-3-циано-1,4-дигидро-пиридин-2-тиолат N-метилморфолина **6** (1,20 г, 2,36 ммоль) суспендируют в 10 мл EtOH, добавляют при перемешивании 1,3 мл (2,5 ммоль) 10%-ного водного KOH. Полученный раствор через бумажный фильтр прикапывают к теплomu (50 °C) раствору N-замещенного α -хлорацетамида **7** (2,36 ммоль) в 7 мл EtOH. Перемешивание смеси в течение 30 мин приводит к образованию осадка, который через 24 ч отфильтровывают, промывают водным EtOH и высушивают при 60 °C. Для получения аналитически чистых образцов продукты перекристаллизовывают из большого объема ацетона и высушивают при 60 °C.

Степень анальгетической активности была изучена в рекомендованном руководствами по доклиническим исследованиям новых биологических соединений тесте орофациальной тригеминальной боли. Орофациальная тригеминальная боль моделировалась подкожной инъекцией 5% раствора формалина объемом 0,1 мл в область вибрисс у подопытных животных. За полтора часа до моделирования острого болевого синдрома в области вибрисс крысам референтной группы вводили метамизол натрия через желудочный зонд в дозе 7 мг/кг. Животные восьми опытных групп также за 1,5 часа до введения формалина внутригастрально получали изучаемые новые производные 1,4-дигидропиридина в дозе 5 мг/кг. Через 10, 15 и 20 минут после моделирования острой боли подсчитывали число чесательных движений орофациальной области передними лапами за минуту.

Уход за животными и мониторинг

Наблюдение за лабораторными животными после моделирования острого болевого синдрома осуществлялось

на протяжении 3 дней. Все крысы не имели ограничений в корме и воде. Чистота клеток, комфортные условия животным обеспечивались регулярно.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Для медицинских исследований принимаем уровень достоверности (доверительной вероятности) $p = 0,95$ и $p = 0,98$. Количество повторностей измерений n в сериях опытов, в зависимости от $p = 0,95$ (уровень значимости $\alpha = 0,05$) и допустимой ошибки $\varepsilon = \pm 3\sigma$ принималось равным 3, а для $p = 0,98$ — $n = 4$ согласно [23].

Необходимый объем выборки, согласно [23–25] и расчетам онлайн-калькулятора (medstatistic.ru/calculators/calcsite.html) для исследований с точностью 0,3 при $p = 0,95$ и доверительном коэффициенте $t = 2,0$ составляет не менее 44, а при $p = 0,98$ и доверительном коэффициенте $t = 2,2$ — не менее 70.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных результатов эксперимента производилась по известным методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определялись: среднее арифметическое количество чесательных движений a_{cp} ; дисперсия значений σ^2 вокруг среднего арифметического, среднееквадратическое (стандартное) отклонение σ , стандартная ошибка средней арифметической $\pm m$. В связи с индивидуальными характеристиками животных, несмотря на их конституциональную идентичность, однородность полученных экспериментальных данных оценивалась коэффициентом вариации V . Чем больше значение коэффициента вариации, тем больше разброс и меньше выравненность исследуемых значений. Известно, что если коэффициент вариации превышает 33%, то это говорит о неоднородности информации и необходимости исключения самых больших и самых маленьких значений. Определение достоверности различий сравниваемых вариантов производилось на основе t -критерия Стьюдента (на основе онлайн-ресурса <https://medstatistic.ru/calculators/averagstudent.html>) при критическом значении t -критерия Стьюдента, равном 2,101, и уровне значимости $\alpha = 0,05$.

Оценка значений исключаемых данных и сглаживание ряда данных производятся на основе доверительных интервалов, размер которых по опытным группам определяется в зависимости от значений a_{cp} , σ и размера выборки. С использованием программы Statistica версии 12.5 (IBM, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований анальгетической активности восьми оригинальных вновь синтезированных производных цианотиацетамида, в тесте орофациальной тригеминальной боли представлены в таблице 1.

Исходя из данных, представленных в таблице 1, можно сделать вывод о том, что значение коэффициента вариации во всех опытных группах менее 33%. Поэтому экспериментальные совокупности могут считаться однородными, но с повышенной колеблемостью значений. Оценка

данных по доверительному интервалу не требуется. Также на основе полученных данных можно говорить о достоверности различия рассматриваемых вариантов исследуемых соединений.

В результате эксперимента по изучению анальгетической активности в тесте тригеминальной орофациальной боли установлено, что на самом раннем сроке наблюдения через 10 минут у крыс контрольной группы количество чесательных движений за минуту составило в среднем 90,2. Через 15 минут — 65,2, а через 20 минут — 35,2. Крысы этой группы (без фармакологической коррекции) в течение эксперимента издавали громкие звуки, были крайне беспокойными, интенсивно расчесывали лапками кожные покровы в зоне введения альгогена.

Исходя из данных таблицы 1, установлено, что крысы референтной группы, получавшие с целью предварительного обезболивания метамизол натрия за 1,5 часа до инъекции формалина в орофациальную область, через десятиминутный интервал характеризуются уменьшением числа чесательных движений на 33% в сравнении с контрольной группой. Через 15 минут количество чесательных движений меньше на 42%, а после 20-минутного интервала — на 44% в сравнении с показателями в контрольной группе.

Результаты экспериментов на крысах опытных групп показали, что однократное внутригастральное введение за полтора часа до воссоздания острого болевого синдрома новых гетероциклических соединений производных цианотиоацетамида 1,4-дигидропиридинов в различной мере снижает число чесательных движений в минуту после инъекции классического альгогена (0,1 мл 5% раствора формалина) в зону вибрисс крысам соответствующих групп.

Как показано в таблице 1, эффективность производных цианотиоацетамида в отношении усиления болеутоляющей активности возрастает от третьей до десятой строки. Производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром d02-141 после внутрижелудочного его введения в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до инъекции формалина в орофациальную область уже через 10 минут показало уменьшение количества чесательных движений на 62%, через 15 минут — на 39%, а спустя 20 минут — на 3,4% при сравнении с аналогичными показателями у крыс контрольной группы. Если сопоставить болеутоляющую активность данного образца с группой сравнения, то она выше только на 10-й минуте наблюдения — на 43,5%. На 15- и 20-минутном интервале болеутоляющая активность в сравнении с анальгином снижается. Динамика анальгетической активности представлена на рисунке 4.

Исходя из данной динамики (рис. 4а–с) установлено, что болеутоляющими свойствами обладают вновь синтезированные исследуемые производные 1,4-дигидропиридина с шифрами d02-154 и d02-123. Образец d02-154 на 10-й и 20-й минутах активнее аналгина на 49 и 25% соответственно. Вещество 1,4-дигидропиридин с шифром d02-123 проявило анальгетическую активность выше метамизола натрия с 10-й по 20-ю минуту в 2,1–3,5 раза.

В экспериментальной группе животных, получавших производное 1,4-дигидропиридина с лабораторным шиф-

ром d02-149, через 10- и 15-минутные временные промежутки количество чесательных движений орофациальной области в среднем за минуту зарегистрировано на уровне 27,7 и 11,5 соответственно. А через 20 минут после моделирования острого болевого синдрома установлено достоверное снижение числа почесываний орофациальной зоны до 6,1 в сравнении с животными референтной группы.

Обезболивающую активность проявляет 1,4-дигидропиридин d02-122 в сравнении с контрольной и референтной группами. Данный образец на 10-й минуте наблюдения проявил эффективность, превышающую метамизол натрия в 2,5 раза, на 15-й минуте — в 1,9 раза, но 20-й минуте — эффективность снизилась (получено среднее арифметическое $a_{cp} = 20,1$), однако значение выше в сравнении с контрольной группой на 43%.

Данные, полученные в результате проведенных *in vivo* опытов, позволили установить тот факт, что наиболее значимой анальгетической активностью обладают образцы с шифрами d02-139, d02-133 и d02-172. Если рассмотреть зависимости на рисунке 4, то можно сделать вывод, что внутрижелудочное введение с профилактической целью соединения с лабораторным шифром d02-139 приводит к восьмикратному уменьшению частоты почесываний на сроке 10 мин. после введения 0,1 мл 5% раствора формалина. Через 15 мин. этот показатель стремится к эффективному уменьшению в 7 раз, а спустя 20 минут — в 3 раза в сравнении с таковым значением у крыс референтной группы.

Лабораторные животные опытных групп, которые внутрижелудочно получали производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами d02-133 и d02-172 за 1,5 часа до введения альгогена, показали значительной степени выраженности достоверное 13- и 21-кратное снижение частоты чесательных движений уже на раннем сроке — через 10 минут наблюдения моделируемого острого болевого синдрома. Через 15 минут болеутоляющая активность данных производных цианотиоацетамида повышается в 14 и 11 раз в сравнении с аналогичным показателем у животных референтной группы. Через 20 минут анальгетическая активность данных соединений в плане угнетения ноцицептивных импульсов в сравнении с контрольной группой снижает число чесательных движений в области вибрисс в 8–9 раз.

Наблюдение за поведением крыс всех опытных групп в продолжение трех суток после эксперимента показало отсутствие визуальных отличий в этом отношении по сравнению с животными сравнительной и контрольной групп.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация / научная значимость

Соединения с шифрами d02-141 и d02-154 на 10-й минуте наблюдения проявили анальгетическую активность выше в 1,8–1,9 раза по отношению к группе сравнения. Животные, получавшие образцы d02-123 и d02-149, демонстрируют возрастание анальгетической активности в 3,5 и 3,2 раза на 10-й и 15-й минутах наблюдения. Образец d02-122 проявил максимальную болеутоляющую активность на 10-й минуте наблюдения (в 2,53 раза эффективнее аналгина).

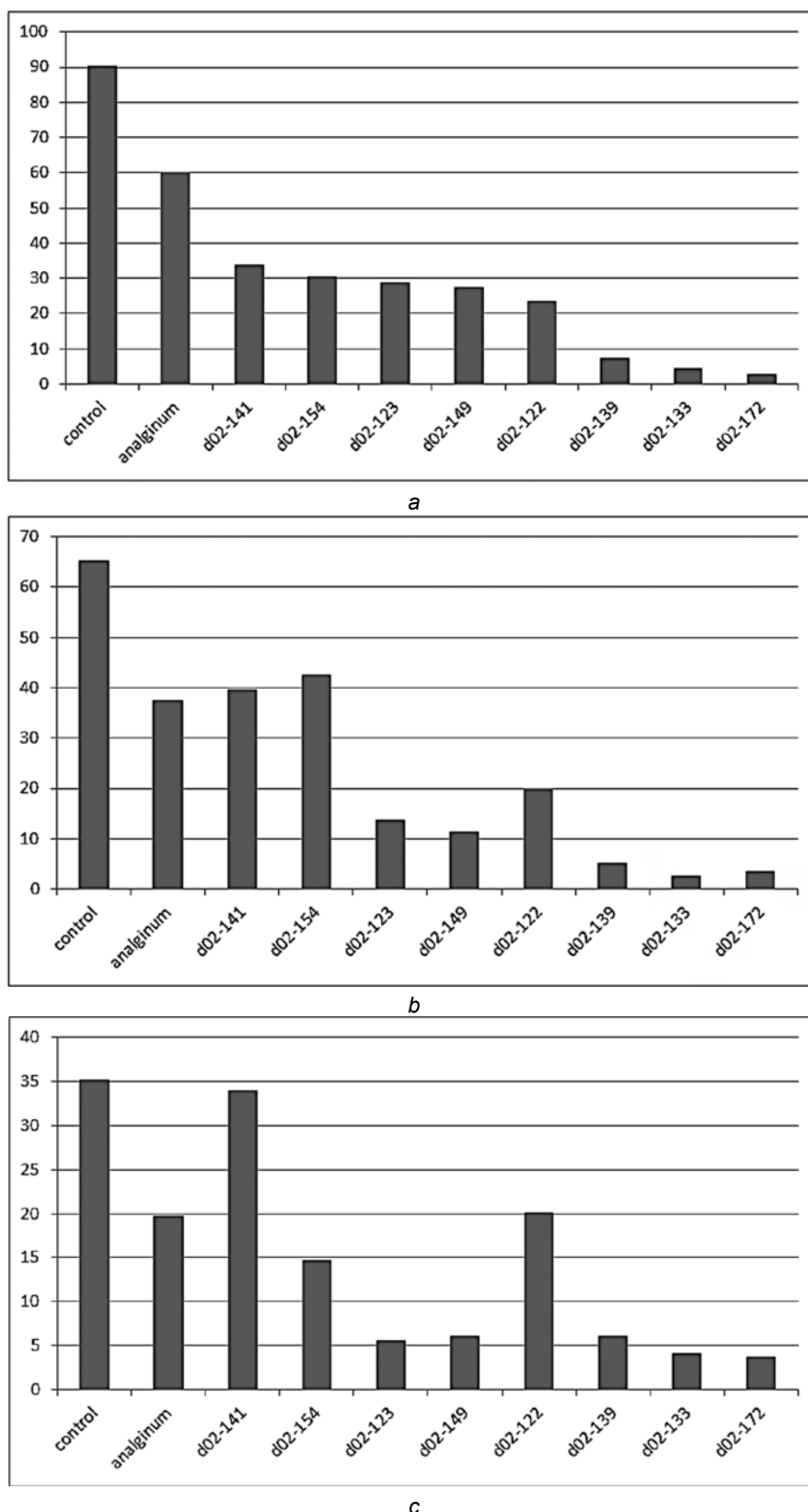


Рис. 4. Зависимость количества чесательных движений от вида образцов производных 1,4-дигидропиридина после введения альгогена в орофациальную область: а — через 10 мин.; б — через 15 мин.; с — через 20 мин.

Примечание: рисунки выполнены авторами.

Fig. 4. Dependence of the number of scratching movements on the type of 1,4-dihydropyridine derivatives samples after introduction of algogen into orofacial region: a — after 10 min; b — after 15 min; c — after 20 min.

Note: performed by the authors.

Таблица 1. Статистические характеристики анальгетической активности (темпоральная активность по количеству чесательных движений в тесте орофациальной тригеминальной боли) вновь синтезированных 1,4-дигидропиридинов
 Table 1. Statistical characteristics of analgesic activity (temporal activity by the number of scratching movements in orofacial trigeminal pain test) of newly synthesized 1,4-dihydropyridines

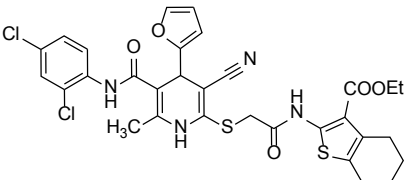
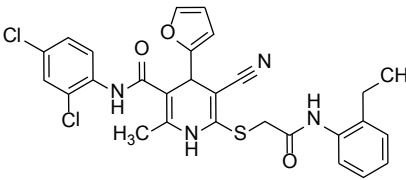
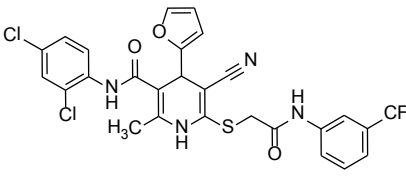
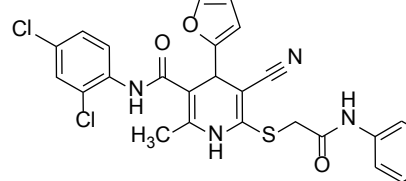
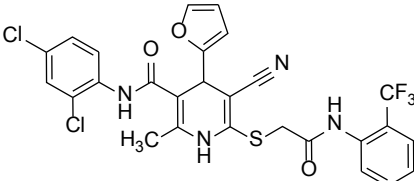
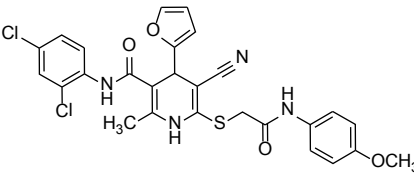
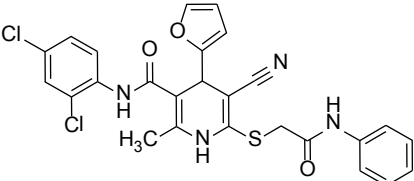
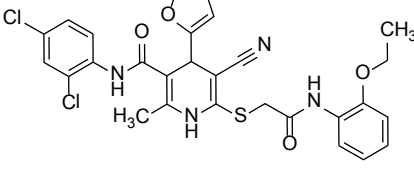
Группа животных	Количественные показатели классического фармакологического теста орофациальной тригеминальной боли		
	Через 10 мин.	Через 15 мин.	Через 20 мин.
1. Контрольная (введение 0,1 мл 5% раствора формалина в область вибрисс)	$a_{cp} = 90,2;$ $\sigma^2 = 96,4;$ $\sigma = 9,80;$ $m = \pm 3,27;$ $V = 10,9\%$	$a_{cp} = 65,2;$ $\sigma^2 = 92,6;$ $\sigma = 9,62;$ $m = \pm 3,21;$ $V = 14,8\%$	$a_{cp} = 35,2;$ $\sigma^2 = 36,0;$ $\sigma = 6,00;$ $m = \pm 2,00;$ $V = 17,0\%$
2. Группа сравнения (анальгин, 7 мг/кг)	$a_{cp} = 60,0;$ $\sigma^2 = 33,3;$ $\sigma = 5,80;$ $m = \pm 1,93;$ $V = 9,6\%$	$a_{cp} = 37,6;$ $\sigma^2 = 6,50;$ $\sigma = 2,50;$ $m = \pm 0,83;$ $V = 6,8\%$	$a_{cp} = 19,7;$ $\sigma^2 = 27,2;$ $\sigma = 5,22;$ $m = \pm 1,74;$ $V = 26,5\%$
 3. d02-141 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 33,9;$ $\sigma^2 = 37,7;$ $\sigma = 6,14;$ $m = \pm 2,05;$ $V = 18,1\%;$ $t = 9,27$	$a_{cp} = 39,6;$ $\sigma^2 = 60,0;$ $\sigma = 7,75;$ $m = \pm 2,58;$ $V = 19,6\%;$ $t = 0,74$	$a_{cp} = 34,0;$ $\sigma^2 = 112,4;$ $\sigma = 10,6;$ $m = \pm 3,53;$ $V = 31,1\%;$ $t = 3,63$
 4. d02-154 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 30,5;$ $\sigma^2 = 22,6;$ $\sigma = 4,76;$ $m = \pm 1,59;$ $V = 15,6\%;$ $t = 11,8$	$a_{cp} = 42,7;$ $\sigma^2 = 55,8;$ $\sigma = 7,47;$ $m = \pm 2,49;$ $V = 17,5\%;$ $t = 1,94$	$a_{cp} = 14,8;$ $\sigma^2 = 15,6;$ $\sigma = 3,95;$ $m = \pm 1,32;$ $V = 26,7\%;$ $t = 2,24$
 5. d02-123 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 28,8;$ $\sigma^2 = 28,1;$ $\sigma = 5,30;$ $m = \pm 1,77;$ $V = 18,4\%;$ $t = 11,9$	$a_{cp} = 13,7;$ $\sigma^2 = 9,61;$ $\sigma = 3,10;$ $m = \pm 1,03;$ $V = 22,6\%;$ $t = 18,07$	$a_{cp} = 5,60;$ $\sigma^2 = 2,30;$ $\sigma = 1,52;$ $m = \pm 0,51;$ $V = 27,1\%;$ $t = 7,78$
 6. d02-149 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 27,7;$ $\sigma^2 = 17,7;$ $\sigma = 4,21;$ $m = \pm 1,40;$ $V = 15,2\%;$ $t = 13,6$	$a_{cp} = 11,5;$ $\sigma^2 = 4,30;$ $\sigma = 2,22;$ $m = \pm 0,74;$ $V = 19,3\%;$ $t = 23,5$	$a_{cp} = 6,10;$ $\sigma^2 = 2,20;$ $\sigma = 1,48;$ $m = \pm 0,49;$ $V = 24,3\%;$ $t = 7,52$

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Группа животных	Количественные показатели классического фармакологического теста орофациальной тригеминальной боли		
	Через 10 мин.	Через 15 мин.	Через 20 мин.
 7. d02-122 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 23,7$; $\sigma^2 = 16,4$; $\sigma = 4,05$; $m = \pm 1,35$; $V = 17,1\%$; $t = 15,4$	$a_{cp} = 19,7$; $\sigma^2 = 19,5$; $\sigma = 4,41$; $m = \pm 1,47$; $V = 22,4\%$; $t = 10,6$	$a_{cp} = 20,1$; $\sigma^2 = 21,7$; $\sigma = 4,66$; $m = \pm 1,55$; $V = 23,2\%$; $t = 0,17$
 8. d02-139 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 7,60$; $\sigma^2 = 2,24$; $\sigma = 1,50$; $m = \pm 0,50$; $V = 19,7\%$; $t = 26,3$	$a_{cp} = 5,20$; $\sigma^2 = 1,68$; $\sigma = 1,29$; $m = \pm 0,42$; $V = 24,9\%$; $t = 34,8$	$a_{cp} = 6,20$; $\sigma^2 = 2,89$; $\sigma = 1,70$; $m = \pm 0,57$; $V = 27,4\%$; $t = 7,37$
 9. d02-133 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 4,40$; $\sigma^2 = 0,59$; $\sigma = 0,77$; $m = \pm 0,26$; $V = 17,5\%$; $t = 26,8$	$a_{cp} = 2,60$; $\sigma^2 = 0,25$; $\sigma = 0,50$; $m = \pm 0,17$; $V = 19,2\%$; $t = 41,3$	$a_{cp} = 4,20$; $\sigma^2 = 1,17$; $\sigma = 1,08$; $m = \pm 0,36$; $V = 25,8\%$; $t = 8,72$
 10. d02-172 (5 мг/кг)	$a_{cp} = 2,80$; $\sigma^2 = 0,16$; $\sigma = 0,40$; $m = \pm 0,13$; $V = 14,4\%$; $t = 29,6$	$a_{cp} = 3,50$; $\sigma^2 = 0,31$; $\sigma = 0,55$; $m = \pm 0,18$; $V = 15,9\%$; $t = 40,2$	$a_{cp} = 3,80$; $\sigma^2 = 1,02$; $\sigma = 1,01$; $m = \pm 0,34$; $V = 26,6\%$; $t = 8,97$

Примечание: таблица составлена авторами; a_{cp} — количество чесательных движений; σ^2 — дисперсия; σ — среднеквадратическое отклонение; m — ошибка среднего арифметического; t -критерий Стьюдента; V — коэффициент вариации.

Note: compiled by the authors; a_{cp} — number of scratching movements; σ^2 — variance; σ — standard deviation; m — mean deviation; t — Student's t -test; V — coefficient of variation.

У животных, получавших производные 1,4-дигидропиридина d02-133 и d02-172 в условиях проводимого эксперимента, установлено существенное (в 13–21 раз) уменьшение частоты чесательных движений уже на 10-й минуте наблюдения в сравнении с показателями у контрольной группы животных. На 15-й минуте анальгетическая активность указанных производных цианотиоацетамида возрастает в 14 и 11 раз в сравнении с аналогичным показателем у животных референтной группы. Через 20 минут анальгетическая активность этих соединений в отношении угнетения ноцицептивных импульсов в сравнении с контрольной группой также высока, поскольку число чесательных движений в области вибрисс у животных этих опытных групп в 8–9 раз меньше,

чем в контроле. Тест орофациальной тригеминальной боли позволил обнаружить наличие максимально выраженной анальгетической активности у новых производных цианотиоацетамида под лабораторными шифрами d02-139, d02-133 и d02-172, превосходящей таковую у метамизола натрия.

Исходя из результатов исследований, необходимо отметить, что выявлено максимальное отражение анальгетической активности в дозе 5 мг/кг в тесте орофациальной тригеминальной боли у трех следующих соединений: -d02-139 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-6-((2-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl)thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide); -d02-133 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-((2-[(3-methylphenyl)

amino]-2-oxoethyl}thio)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide); -d02-172 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-6-({2-[(2-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide).

Ограничения исследования

К ограничениям осуществленных нами опытов на белых крысах следует отнести отсутствие катамнестического наблюдения за животными более 3 дней. Поскольку это не дает возможности заключить о наличии каких-либо отдаленных эффектов применения новых синтезированных веществ. Этот момент требует дальнейшего исследования.

Обобщаемость/экстраполяция

Основными потенциальными биологическими мишенями для всех этих образцов, по данным виртуального биоскрининга, являются аденозиновые и каннабионидные рецепторы, коагуляционный фактор X, простагнандные рецепторы, ЦОГ-2.

Соединения с лабораторными шифрами d02-149 и d02-139 по результатам виртуального биоскрининга будут воздействовать на простагнандные рецепторы типов EP1 и EP4, каннабионидные рецепторы типов CB1 и CB2, ЦОГ-2, что обуславливает их болеутоляющую активность. Также данные соединения могут проявлять антикоагулянтную активность вследствие влияния на коагуляционный фактор X.

1,4-дигидропиридин d02-141 способен воздействовать на ангиотензиновые рецепторы 1A и 1B, коагуляционный фактор X, ЦОГ-2, простагнандные EP4 рецепторы.

Образцы d02-122 и d02-133 способны воздействовать на ЦОГ-2, простагнандные EP1 и каннабионидные CB2 рецепторы, что увеличивает вероятность проявления обезболивающей активности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem. Pharmacol.* 2020; 180: 114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147
- Ghosh S. Metabolomic Studies for Metabolic Alterations Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Mini Review. *Biomolecules.* 2021; 11(10): 1456. DOI: 10.3390/biom11101456
- Lucido M.J., Orlando B.J., Vecchio A.J., Malkowski M.G. Crystal Structure of Aspirin-Acetylated Human Cyclooxygenase-2: Insight into the Formation of Products with Reversed Stereochemistry. *Biochemistry.* 2016; 55(8): 1226–1238. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b01378
- Slepukhina M.A., Ivashchenko D.V., Sheina M.A., Muradian A.A., Blagovestnov D.A., Sychev D.A. Pain pharmacogenetics. *Drug. Metab. Pers. Ther.* 2020 Aug 10; 35(3). DOI: 10.1515/dmpt-2020-2939
- Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре Да Сильва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. *Трудный пациент.* 2019; 17(10): 31–34. DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072
- Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokof'eva E.B., Freyre Da Silva T. Rational use of NSAIDs in the light of clinical recommendations and new research data. *Difficult patient.* 2019; 17(10): 31–34 (In Russ.). DOI: 10.24411/2074-1995-2019-10072
- Dimova V., Herrnberger M.S., Escolano-Lozano F., Rittner H.L., Vlckova E., Sommer C., Maihöfner C., Birklein F. Clinical phenotypes and classification algorithm for complex regional pain syndrome. *Neurology.* 2020; 94(4): e357–e367. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008736
- Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). Часть 1. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(4): 70–82. DOI: 10.17116/jnevro20151154170-82

Соединение с шифром d02-123 отличительно влияет на δ - и κ -опионидные рецепторы, а также на каннабионидные CB1 и простагнандные EP1 рецепторы. Однако итоги проведенных исследований на животных в тесте орофациальной тригеминальной боли для данного образца не дали отличительных наилучших результатов по болеутоляющей активности.

Производные цианотиоацетамида d02-172 и d02-154 могут оказывать воздействие на ЦОГ-2, аденозиновые A1 и A2a рецепторы, каннабионидные CB1, CB2 и простагнандные EP1, EP2 и EP4 рецепторы, а также на коагуляционный фактор X.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена максимально выраженная болеутоляющая активность у трех из восьми новых производных 1,4-дигидропиридина, введенных однократно в дозе 5 мг/кг в тесте орофациальной тригеминальной боли. Это образцы с шифрами d02-139 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-6-({2-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide); d02-133 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-({2-[(3-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide); d02-172 (5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-6-({2-[(2-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide). Их анальгетическая активность выше таковой у метамизола натрия в 7,9, 9,8 и 21,4 раза, соответственно.

В перспективе планируется проведение серии опытов по подтверждению их болеутоляющих свойств в других классических фармакологических тестах, изучение антиэкссудативных эффектов данных соединений, а также вопросов исследования острой и хронической пероральной токсичности.

- Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice. Part I. Neuroscience and behavioral physiology. 2015; 115(4): 70–82 (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151154170-82
- Theken K.N. Variability in analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Prostaglandins Other Lipid. Mediat.* 2018; 139: 63–70. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2018.10.005
- Carley M.E., Chaparro L.E., Choinière M., Kehlet H., Moore R.A., Van Den Kerkhof E., Gilron I. Pharmacotherapy for the Prevention of Chronic Pain after Surgery in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology.* 2021; 135(2): 304–325. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003837
- Костина И.Н., Огнев М.Ю. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) разной химической структуры для лечения послеоперационной боли: рандомизированное проспективное клиническое исследование. *Проблемы стоматологии.* 2017; 13(2): 45–48. DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
- Kostina I.N., Ognev M.Yu. The use of nsais of different chemical structure for the treatment of postoperative pain: a randomized prospective clinical study. *The Actual problems in dentistry.* 2017; 13(2): 45–48 (In Russ.). DOI: 10.18481/2077-7566-2017-13-2-45-48
- Khan M.M., Khan S., Saigal S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines. *RSC Advances.* 2016; 6(48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k
- Nisa Z.U., Akhtar T. Para-Aminobenzoic Acid-A Substrate of Immense Significance. *Mini-Reviews in Organic Chemistry.* 2020; 17(6): 686–700. DOI: 10.2174/1570193X16666190828201234
- Mohareb R.M., Abouzied A.S., Abbas N.S. Synthesis and Biological Evaluation of Novel 4,5,6,7-Tetrahydrobenzo[b]thiazol-2-yl Derivatives Derived from Dimedone with Anti-Tumor, C-Met, Tyrosine Kinase and Pim-1 Inhibitions. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2019; 19(12): 1438–1453. DOI: 10.2174/1871520619666190416102144

13. Sayed E.M., Hassanien R., Farhan N., Aly H.F., Mahmoud K., Mohamed S.K., Mague J.T., Bakhite E.A. Nitrophenyl-Group-Containing Heterocycles. I. Synthesis, Characterization, Crystal Structure, Anticancer Activity, and Antioxidant Properties of Some New 5,6,7,8-Tetrahydroisoquinolines Bearing 3(4)-Nitrophenyl Group. *ACS Omega*. 2022; 7(10): 8767–8776. DOI: 10.1021/acsomega.1c06994
14. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of an-aleptic activity of tetrahydropyrido [2,1-b] [1,3,5] thiadiazine derivatives. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
15. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазины. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18(3): 21–28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
16. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18(3): 21–28 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
17. Vasilenko D.A., Dueva E.V., Kozlovskaya L.I., Zefirov N.A., Grishin Y.K., Butov G.M., Palyulin V.A., Kuznetsova T.S., Karganova G.G., Zefirova O.N., Osolodkin D.I., Averina E.B. Tick-borne flavivirus reproduction inhibitors based on isoxazole core linked with adamantane. *Bioorg. Chem.* 2019; 87: 629–637. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.03.028
18. Kalashnik I.N., Dyachenko V.D. New Multicomponent Synthesis of Functionalized Nitriles and Esters of 6-Alkylsulfanyl-1,4-dihydronicotinic Acids. *Russ. J. Gen. Chem.* 2020; 90: 357–366. DOI: 10.1134/S10703632200030068
19. Krauze A., Krasnova L., Grinberga S., Sokolova E., Domracheva I., Shestakova I., Duburs G. Synthesis of 6-alkylsulfanyl-1,4-dihydronicotinic acids as potential multidrug resistance modulators. *Heterocycl. Commun.* 2016; 22(3): 157–160. DOI: 10.1515/hc-2016-0034
20. Velen A., Zarkovic N., Gall Troselj K., Bisenieks E., Krauze A., Poikans J., Duburs G. 1,4-dihydronicotinic derivatives: dihydronicotinamide analogues — model compounds targeting oxidative stress. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016: Article ID 1892412. DOI: 10.1155/2016/1892412
21. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
22. Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russ. Chem. Rev.* 2018; 87(1): 1–27. DOI: 10.1070/RCR4760
23. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2019; 65(6): 10. DOI: 10.21045/2071-50212019-65-6-10
24. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia. Social aspects of population health [serial online]*. 2019; 65(6): 10 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-50212019-65-6-10
25. Лихванцев В.В., Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К., Кузовлев А.Н. Определение объема выборки. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; 6: 77–86. DOI: 10.17116/anaesthesiology202006177
26. Likhvantsev V.V., Yadgarov M.Ya., Berikashvili L.B., Kadantseva K.K., Kuzovlev A.N. Sample size estimation. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2020; 6: 77–86 (In Russ.). DOI: 10.17116/anaesthesiology202006177
27. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Дизайн медицинского исследования. *Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]*. 2019; 65(5): 13. DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-13
28. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Medical study design. *Social aspects of population health*. 2019; 65(5): 13 (In Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2019-65-5-13

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бибик Елена Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Луганской Народной Республики.

Elena Yu. Bibik — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Fundamental and Clinical Pharmacology Department, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7470-608X>

Олейник Ирина Сергеевна — студентка 5-го курса фармацевтического факультета государственного учреждения Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

Irina S. Oleynik — 5th year Student, St. Luke Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0009-0009-5386-181X>

Панков Андрей Александрович — доктор технических наук, профессор кафедры транспортных технологий государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

Andrej A. Pankov — Dr. Sci. (Engineering), Prof., Head of Transport Technologies Department, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0003-2813-8231>

Фролов Константин Александрович — доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», главный инженер научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

Konstantin A. Frolov — Assoc. Prof. of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy Department, St. Luke Lugansk State Medical University, Chief Engineer of Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Доценко Виктор Викторович — доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии и технологий федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет», ведущий научный сотрудник НИЛ «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

Viktor V. Dotsenko — Dr. Sci. (Chemistry), Head of Organic Chemistry and Technology Department, Kuban State University; Leading Researcher of Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич — доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», научный руководитель научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего образования Луганской Народной Республики «Луганский государственный университет имени Владимира Даля».

Sergej G. Krivokolysko — Dr. Sci. (Chemistry), Prof., Senior Researcher, Head of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy Department, St. Luke Lugansk State Medical University; Scientific Advisor of Chemex Research Laboratory, Dahl Lugansk State University.

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>



ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КРЫЛОНЕБНОЙ БЛОКАДЫ С ЦЕЛЮ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ВЗРОСЛЫХ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

И.Г. Олещенко^{1,2}, Т.Н. Юрьева^{1,2,3}, Д.В. Заболотский^{4,5}

¹ Иркутский филиал федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Лермонтова, д. 337, г. Иркутск, 664033, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красного Восстания, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, м/р-н Юбилейный, д. 100, г. Иркутск, 664049, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Парковая, д. 64–68, г. Пушкин, 196603, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Применение регионарных блокад с целью анальгезии широко используется во всех областях медицины, однако анальгетический эффект крылонебной блокады, как самостоятельного метода лечения болей различного генеза, изучен недостаточно. В этой связи имеется необходимость проведения анализа результатов клинических исследований для оценки анальгетического эффекта крылонебной блокады как самостоятельного метода обезболивания. **Цель исследования** — исследовать анальгетический эффект крылонебной блокады, как монотерапии у пациентов с болью различного генеза окулотемпоральной области посредством проведения метаанализа опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований. **Методы.** С помощью поисковых систем PubMed, MEDLINE, EMBASE и Кокрановской библиотеки был проведен систематический литературный поиск за последние 10 лет статей, отвечающих следующим критериям: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование применения крылонебной блокады местным анестетиком в сравнении с плацебо. Для каждого включенного исследования была рассчитана стандартизированная величина анальгетического эффекта крылонебной блокады по сравнению с плацебо с оценкой боли через 15, 30, 60 минут после выполнения блокады. Метаанализы были проведены для каждой конечной точки. Метаанализ выполнялся с помощью прикладных программ Stata 11.0 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания).

Результаты. Пять рандомизированных контролируемых исследований с участием 269 пациентов отвечали критериям включения, сравнивали крылонебную блокаду местным анестетиком ($n = 140$) с плацебо ($n = 129$). Через 15 минут после выполнения крылонебной блокады разность средней интенсивности боли по сравнению с контрольной группой составила $-2,5$ балла, средний уровень был ниже в группе с крылонебной блокадой, $MD = -2,5$ [95% CI $-3,7; -1,7$]. Через 30 минут $-2,7$ балла, $MD = -2,7$ [95% CI $-4,5; -1,5$], через 60 минут $-1,7$ балла, $MD = -1,7$ [95% CI $-4,0; -0,5$]. Относительный риск возникновения нежелательных эффектов, таких как наличие носоглоточных симптомов, после выполнения крылонебной блокады местным анестетиком составил $RR = 1,31$ [95% CI $0,5-3,04$]. В связи с этим необходимы дальнейшие клинические исследования частоты возникновения осложнений и их вариантов, которые может вызывать крылонебная блокада. **Заключение.** Результаты, полученные в ходе метаанализа, свидетельствуют об анальгетическом эффекте крылонебной блокады как монотерапии у пациентов с болью различного генеза окулотемпоральной области через 15, 30, 60 минут после ее выполнения. Эти данные могут иметь значение при выборе метода обезболивания первой линии для купирования болевого синдрома окулотемпоральной зоны.

Ключевые слова: крылонебная блокада, боль, метаанализ, окулотемпоральная область

Для цитирования: Олещенко И.Г., Юрьева Т.Н., Заболотский Д.В. Эффективность применения крылонебной блокады с целью обезболивания у взрослых: систематический обзор и метаанализ. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 76–88. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-76-88>

Источники финансирования: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Олещенко И. Г., Юрьева Т. Н., Заболотский Д. В. — разработка концепции и дизайна исследования; Олещенко И. Г., Заболотский Д. В. — сбор данных; Олещенко И. Г., Юрьева Т. Н. — анализ и интерпретация результатов; Олещенко И. Г. — обзор литературы, проведение статистического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Юрьева Т. Н., Заболотский Д. В. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Олещенко Ирина Геннадьевна; e-mail: iga.oleshenko@mail.ru, ул. Красного Восстания, д. 1, г. Иркутск, 664003, Россия

Получена: 18.07.2022/ Получена после доработки: 10.02.2023/ Принята к публикации: 14.03.2023

THE ANALGETIC EFFICACY OF PTERYGOPALATINE BLOCKADE FOR PAIN TREATMENT IN ADULTS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Irina G. Oleshchenko^{1,2}, Tatiana N. Iureva^{1,2,3}, Dmitri V. Zabolotskii^{4,5}

¹Irkutsk Branch of S. Fyodorov «Eye Microsurgery» Federal State Institution, Lermontov str., 337, Irkutsk, 664033, Russia

²Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, 664003, Russia

³Irkutsk State Medical Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Irkutsk, 664049, Russia

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Litovskaya str., 2, Saint-Petersburg, 194100, Russia

⁵Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Parkovaya str., 64–68, Pushkin, 196603, Russia

ABSTRACT

Background. The use of regional blockades for the purpose of analgesia is widely used in all fields of medicine, however, the analgesic efficacy of the pterygopalatine blockade, as an independent method of treating pain of various genesis, has not been studied enough. Therefore, there is a need to analyze the results of clinical trials to evaluate the analgesic efficacy of the pterygopalatine blockade as an independent method of anesthesia. **Objective** — to investigate the analgesic effect of pterygopalatine blockade as a monotherapy in patients with pain of various origins of oculotemporal area, conducting a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. **Methods.** The methodology involved a systematic literature search by means of PubMed, MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library search engines. The search covered the period of the past 10 years and had the following criteria: a double-blind, randomized, controlled study of the use of pterygopalatine blockade with a local anesthetic versus placebo. For each included study, a standardized magnitude of the analgesic effect of pterygopalatine blockade compared to placebo was calculated, with pain assessing in 15, 30, and 60 minutes after the blockade was performed. Meta-analyses were conducted for each endpoint. Meta-analysis was performed using Stata 11.0 application programs (The Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom). **Results.** Five randomized controlled trials involving 269 patients met the inclusion criteria, and involved analyzing the pterygopalatine blockade with local anesthetic ($n=140$) against placebo ($n=129$). In 15 minutes after pterygopalatine blockade was performed, the difference in mean pain intensity compared to the control group was -2.5 points, the mean level was lower in the pterygopalatine blockade group, MD=-2.5 [95% CI -3.7; -1.7]. After 30 minutes: -2.7 points, MD=-2.7 [95% CI -4.5; -1.5], after 60 minutes: -1.7 points, MD=-1.7 [95% CI -4.0; -0.5]. The relative risk of adverse effects, such as nasopharyngeal symptoms, after performing a pterygopalatine blockade with a local anesthetic accounted for (RR=1.31 [95% CI 0.5–3.04]). In this regard, the incidence of complications and their variants that can be caused by pterygopalatine blockade is a matter for further clinical research. **Conclusion.** The results obtained in the meta-analysis testify to the analgesic effect of the pterygopalatine blockade as a monotherapy in patients with pain of different origins oculotemporal area in 15, 30, and 60 minutes after its performance. These data may be relevant when choosing a method for first-line anesthetic management of pain syndrome of oculotemporal area.

Keywords: pterygopalatine blockade, pain, meta-analysis, oculotemporal area

For citation: Oleshchenko I.G., Iureva T.N., Zabolotskii D.V. The Analgetic Efficacy of Pterygopalatine Blockade for Pain Treatment in Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 76–88 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-76-88>

Funding. No sponsorship was received for this study.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. Oleshchenko I.G., Iureva T.N., Zabolotskii D.V. — concept statement and contribution to the scientific layout; Oleshchenko I.G., Zabolotskii D.V. — data collection; Oleshchenko I.G., Iureva T.N. — analysis and interpretation of results; Oleshchenko I.G. — literature review, statistical analysis; Oleshchenko I.G. — drafting of the manuscript and preparing its final version; Iureva T.N., Zabolotskii D.V. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication, accepted responsibility for all types of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Irina G. Oleshchenko, e-mail: iga.oleshenko@mail.ru, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Irkutsk, 664003, Russia

Received: 18.07.2022/ Received after revision: 10.02.2023/ Accepted: 14.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Применение регионарных блокад с целью анальгезии широко используется во всех областях медицины, особый интерес представляет блокада крылонебного узла, который имеет сложное строение за счет сочетания компонентов как чувствительной, так и вегетативной иннервации, что обосновало ее применение с целью купирования болевого синдрома различного генеза. Существуют разные доступы к крылонебному узлу: интраназальный [1], над- и подскуловой [2]. На сегодня крылонебная блокада (КНБ) часто используется как компонент анальгезии в лор-хирургии [3], а также в офтальмохирургии [4]. В данном обзоре сделан акцент на анальгетическом эффекте КНБ как самостоятельного метода обезболивания, вне зависимости от способа выполнения крылонебной блокады. Следует отметить, что большинство существующих исследований было направлено на оценку эффекта обезболивания КНБ в первые сутки после ее выполнения, и на сегодняшний день отсутствуют данные для выявления статистически значимых различий в анальгетическом эффекте в течение первого часа после ее выполнения [5, 6], а также частоты нежелательных явлений. Таким образом, безопасность и динамика обезболивания в первые часы после блокады, как единственного метода облегчения боли, остается неясной.

Цель исследования — провести количественный систематический обзор литературы с целью получения суммарных статистических показателей и таким образом оценить уровень доказательств эффекта обезболивания на основании рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Проведение метаанализа, включающего четкие тематические критерии определения веса исследований и их реальное влияние на конечный результат и выводы, позволяет объединить данные об эффективности крылонебной блокады в отдельных РКИ. Увеличение размера выборки и, следовательно, возможности получения более достоверной оценки величины анальгетического эффекта, а также частоты возникновения возможных нежелательных реакций отличает данное исследование от несистематического обзора, где значение и качественный уровень статей определяются с субъективных позиций исследователя.

МЕТОДЫ

Протокол и регистрация — не предусматривались.

Критерии приемлемости

Оценка исследований на соответствие критериям включения проводилась в три этапа: оценка заголовка, аннотации, полного текста статьи.

Критерии включения

Дизайн исследования — РКИ (так как они имеют низкую вероятность возникновения систематической ошибки); исследования, проведенные с участием людей; исследования, в которых крылонебная блокада применялась как единственный метод лечения боли.

Критерии исключения

Исследования, в которых крылонебная блокада сочеталась с другими видами блокад; исследования, в которых

вводимое вещество при крылонебной блокаде не являлось местным анестетиком (радиочастотная абляция, спирт, стимуляция); исследования, в которых в контрольной группе при выполнении крылонебной блокады не использовалось плацебо (физиологический раствор).

Источники информации

Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск публикаций в электронных базах библиотек PubMed, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), опубликованных на всех языках в период с января 2011 по апрель 2021 г. [7].

Стратегия поиска

Поисковый запрос включал следующие слова: «((sphenopalatine) AND blockade) OR ((pterygopalatine) AND blockade)» AND «((pain) AND (analgesia))» AND «(pain control)». В русскоязычных базах использовали слова для поиска: «сфенопалатиновая блокада», «крылонебная блокада», «боль», «анальгезия», «контроль боли».

Отбор исследований

Исходно проводился скрининг названия и резюме потенциальных исследований, в случае недостаточной информативности изучался полный текст статьи. Были исключены обзоры, истории болезни, комментарии, письма. Для повышения прозрачности метода были отобраны только рандомизированные контролируемые слепые исследования, проведенные с участием людей. Библиография всех найденных исследований была изучена с целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций. Дублирующие результаты, идентифицированные при поиске в различных базах данных, были также исключены.

Процесс сбора данных

Два исследователя независимо друг от друга изучили базы данных библиотек и получили потенциально релевантные исследования. Затем еще один рецензент оценивал соответствие полного текста статей критериям включения. Спорные моменты разрешались путем совместного обсуждения. Для прозрачности и полной отчетности метаанализа поиск исследований был представлен в виде блок-схемы PRISMA.

Данные и обобщенная величина эффекта

Для получения зависимости «блокада — анальгетический эффект» первичными конечными точками метаанализа являлись показатели интенсивности боли через 15, 30, 60 минут после выполнения КНБ, выраженные в виде средних значений (M) ± стандартных отклонений (SD), оцененные с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) или по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) в баллах. В связи с этим в метаанализ были включены только те исследования, в которых результаты анальгетического эффекта КНБ были представлены с указанными статистическими параметрами.

Вторичными конечными точками для получения отношения пользы к риску явилась частота и характер всех по-

бочных эффектов, описанных в исследованиях. При извлечении данных нежелательные явления из РКИ [8–10] были объединены в «носоглоточный» симптом по примеру описания осложнений J. T. Schaffer в РКИ [9]. Носоглоточный симптом включал в себя «сухость в носу», «неприятный вкус», «заложенность носа».

Риск предвзятости в отдельных исследованиях

Для оценки риска смещения РКИ использованы рекомендации, представленные в Кокрейновском справочнике по систематическим обзорам. Оценивались следующие критерии: наличие рандомизации, сокрытие порядка распределения, «ослепление» участников и персонала, «ослепление» исследователя, оценивающего исходы, наличие неполных данных по исходам, выборочное представление данных и другие риски смещения. Оценку риска систематической ошибки обозначали: «низкий риск» «+», сомнительный риск смещения, а также данные, представленные в неполном объеме, «?», высокий риск смещения «–».

Извлечение данных и оценка качества

Данные РКИ, соответствующие критериям включения и исключения, были извлечены рецензентами в соответствии с заранее определенными критериями. Особое внимание уделялось данным, касающимся степени выраженности анальгетического эффекта КНБ по сравнению с показателями группы плацебо, то есть с группой, где блокада выполнялась физиологическим раствором, на 15, 30 и 60 минут после ее выполнения. Для сравнения относительной безопасности были извлечены данные частоты и характера нежелательных явлений.

Все исследователи независимо друг от друга оценивали риск систематической ошибки в каждом исследовании на основе рекомендаций, представленных в кокрейновском справочнике по систематическим обзорам вмешательств, версия 5.1.0 (www.handbook.cochran.org). В ходе работы рецензенты также оценивали метод рандомизации, степень «ослепления» пациентов, медицинского персонала и исследователей, наличие и полноту представленных авторами данных о результатах.

Статистический анализ

Метаанализ выполнялся с помощью пакета прикладных программ Stata 11.0 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания).

Синтез результатов

Гетерогенность, т.е. последствие клинических и/или методологических различий между включенными в метаанализ исследованиями, оценивалась с помощью критериев χ^2 , уровень гетерогенности оценивали и представляли в формате индекса I^2 . $I^2 > 50\%$ указал на значительную гетерогенность между исследованиями и не позволил полагаться на комбинацию результатов исследования, поэтому для обобщения результатов эффектов использовали модель случайных эффектов.

В качестве первичных конечных точек анальгетической эффективности КНБ через 15, 30, 60 минут после ее выполнения принята величина эффекта для показателей непрерывного типа (баллы), представленная в виде взве-

шенных средних различий (MD), полученных в группе исследования и в контрольной группе, и ее 95% доверительный интервал (CI).

Для дихотомических переменных были выбраны RR и 95% CI; если количество событий как в экспериментальной, так и в контрольной группах было равно нулю, для исключения деления на нулевой счет меняли на фиксированное значение 0,5 в соответствии с рекомендациями программы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

Проводился поиск работ, опубликованных в период с января 2011 по апрель 2021 г., соответствующих критериям включения. Схема поиска представлена на рисунке 1.

В ходе поиска выявили 134 релевантных исследования, 34 из них были дублирующими публикациями. Далее были изучены оставшиеся 100 исследований (2569 пациентов), из них 14 исследований (424 пациента) содержали критерии исключения, то есть КНБ выполнялась как компонент сочетанной анестезии, например применение интраоперационно в лор-хирургии [13] и при хирургии врожденных дефектов верхней челюсти у детей [14], а также те исследования, где КНБ сочеталась с блокадой большого затылочного нерва [15]. Из оставшихся 86 исследований (2145 пациентов) были исключены 13 обзоров и 50 исследований, не являющихся РКИ (1555 пациентов). Исследователи детально изучили 23 полнотекстовые публикации, в результате чего были исключены статьи, где воздействие на крылонебный узел с целью достижения анальгетического эффекта проводилось ботулотоксином [16], применением радиочастотной термокоагуляции, нейролизисом алкоголем или миостимуляцией — 10 исследований (126 пациентов) [17–20]. А также были исключены статьи, где в контрольной группе использовались альтернативные способы обезбоживания (парацетамол, диклофенак, эпидуральный кровяной пластырь (ЕВР) и т.д.) [21, 22] или же другой местный анестетик [23]. Оставшиеся 5 исследований [8–12], которые соответствовали критериям включения и исключения, составили основу данного метаанализа. Во всех исследованиях КНБ была выполнена местным анестетиком с целью обезбоживания, оценивался уровень боли в первый час после выполнения блокады, во всех исследованиях присутствовала группа сравнения, в контрольной группе КНБ выполнялась физиологическим раствором.

Наиболее важные данные из 5 включенных в анализ РКИ приведены в таблице 1.

Характеристики исследований, включенных в метаанализ

Во всех включенных исследованиях участниками были взрослые ($n = 269$), женщины составили 66,7%, мужчины — 33,7%, средний возраст $37,16 \pm 14,50$ года. Во всех исследованиях КНБ была выполнена с целью купирования болевого синдрома. В РКИ участвовали пациенты с острой головной болью ($n = 87$), постпункционной головной болью ($n = 40$), острой лицевой болью ($n = 89$), хронической мигренью ($n = 38$), кластерной болью ($n =$

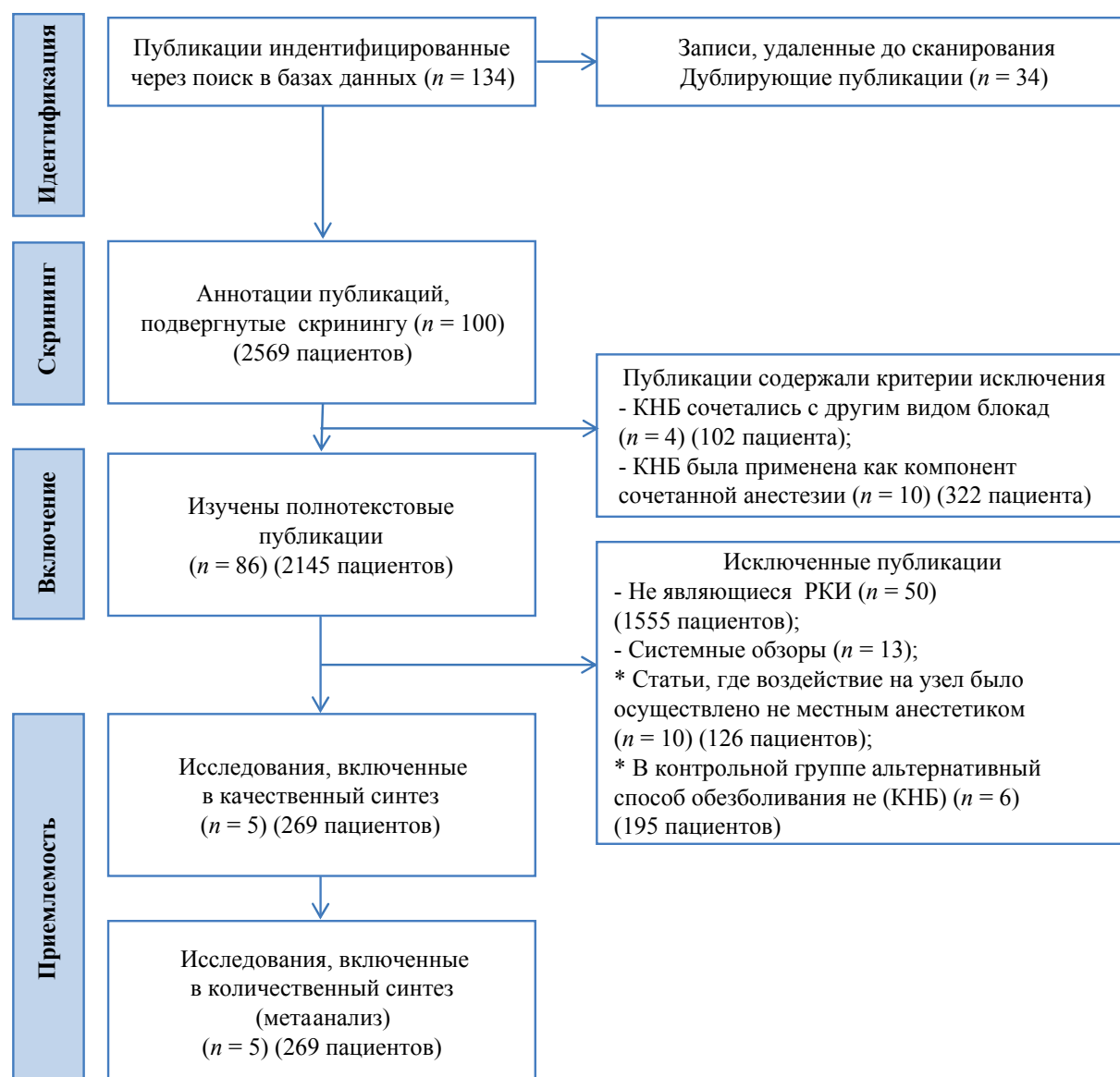


Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования.

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям PRISMA). Сокращения: РКИ — рандомизированные контролируемые исследования; КНБ — крылонебная блокада.

Fig. 1. Overall study flowchart.

Note: performed by the authors (according to PRISMA recommendations). Abbreviations: RCT — randomized controlled trials; PPB — pterygopalatine blockade.

15). Во всех этих исследованиях 140 участников получали КНБ местным анестетиком, а 129 участника — плацебо (КНБ с физиологическим раствором). КНБ проводилась трансназальным доступом ватным тампоном в 3 исследованиях [8, 11, 12], а в 2 исследованиях с помощью устройства Tx360 [9, 10]. В двух исследованиях ($n = 67$) с этой целью использовался 0,5% бупивакаин [9, 10], в одном РКИ — лидокаин 10% [11], смесь лидокаина 4% и ропивакаина 0,5% 1:1 ($n = 20$) [8], а также мепивакаин 2% ($n = 44$) [12].

В исследованиях [8, 9, 11], вошедших в метаанализ, боль в группах оценивалась по ВАШ в мм, а в исследованиях S. Zanella, R. Cadu [10, 12] по десятибалльной шкале. Обе шкалы идентично оценивают субъективные болевые ощу-

щения, которые испытывает пациент в момент исследования. Для унификации результатов количественной оценки боли единицы измерения ВАШ были переведены в баллы.

Риск смещения

Во всех РКИ использована рандомизация и описано сокрытие распределения методом запечатанных конвертов. В 4 РКИ [8–11] выполнено «ослепление» участников и персонала исследования, а также применено «ослепление» исследователя, оценивающего результаты. Методологическое качество включенных исследований представлено в таблице 2 и рисунке 2. Выводы относительного каждого элемента риска смещения представлены в виде процентов по всем включенным исследованиям.

Таблица 1. Данные исследований, включенных в анализ

Table 1. Research data included in the analysis

ФИО исследователя, год публикации, страна	Общее кол-во пациентов, показание для анальгезии	Характеристика групп пациентов	Вид КНБ и дозы местного анестетика	Регистрируемые эффекты	Нежелательные явления после КНБ
J. Schaffer 2015, США [8]	87 пациентов. Острая головная боль	Группа КНБ с местным анестетиком ($n = 41$). Контрольная группа с физраствором ($n = 46$)	КНБ трансназально с помощью устройства Тх360 1 группа — бупивакаин 0,5% 0,3 мл. В контрольной группе — физраствор 0,3 мл	Боль по ВАШ. Через 5, 15 минут. Через 24 часа Тошнота по шкале Лайкерта через 24 часа	Сухость в носу, насморк, боль в горле перед сном, заложенность носа, охриплость, незначительная кровь из носа по утрам
M. Jespersen 2020, Дания [8]	40 пациентов. Постпункционная головная боль	Группа КНБ с местным анестетиком ($n = 20$). Контрольная группа с физраствором ($n = 20$)	КНБ назальным доступом с использованием ватных палочек 1:1. 1-я группа лидокаин 4% и ропивакаин 0,5%. В контрольной группе физраствор	Боль по ВАШ в покое 30, 60 минут. Боль по ВАШ в вертикальном положении через 30, 60 минут	Неприятный вкус
S. Zanella 2018, Италия [12]	89 пациентов. Острая лицевая боль	Группа КНБ с местным анестетиком ($n = 44$). Контрольная группа с физраствором ($n = 45$)	КНБ трансназальный доступ ватным наконечником. 1-я группа — мепивакаин 2%. В контрольной группе физраствор ватным наконечником	Боль по ВАШ через 30, 60 минут	Горький привкус, легкое слезотечение
R. Cady 2014, США [10]	38 пациентов. Хроническая мигрень	Группа КНБ с местным анестетиком ($n = 26$). Контрольная группа с физраствором ($n = 12$)	КНБ трансназальным доступом с помощью устройства Тх360. 1-я группа — бупивакаин 0,5% 0,3 мл. В контрольной группе физраствор	Боль по ВАШ через 15, 30 минут, 24 часа	Онемение во рту, отсутствие вкуса, слезотечение
A. Costa 2010, Италия [11]	15 пациентов. Кластерные боли	Группа КНБ местным анестетиком ($n = 9$). Группа с физраствором ($n = 6$)	КНБ ватным тампоном. 1-я группа — лидокаин 10% 1,0 мл. В контрольной группе физраствор	Боль по ВАШ через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 минут	Не описаны

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: КНБ — крылонебная блокада; ВАШ — визуально-аналоговая шкала.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: PPB — pterygopalatine blockade; VAS — visual analog scale.

Результаты отдельных исследований и их синтез

Результаты метаанализа первичных контрольных точек

Интенсивность боли через 15 минут

При оценке интенсивности боли через 15 минут после выполнения крылонебной блокады мы выявили гетерогенность более 93% [86%; 96%], $p < 0,01$, что послужило основанием для использования модели со случайным эффектом.

В группе с КНБ, выполненной местным анестетиком (PPB), средняя интенсивность боли была на 2,5 балла ниже ($MD = -2,5$ (-3,4; -1,6)) по сравнению с пациентами контрольной группы (Control); 95% CI общей разности указывает на то, что обезболивающий эффект КНБ отличен от нуля (рис. 3).

Наибольший вес в определение данной оценки (54%) внесли результаты исследования J. T. Schaffer и соавт. [9]. Наименьшая взвешенная разность средних значений была в исследовании R. Cady [10], но вместе с этим достоверитель-

Таблица 2. Оценка риска смещения
Table 2. Bias risk assessment

Фамилия исследователя, год публикации	Рандомизация	Соккрытие порядка распределения	«Ослепление» участников и персонала	«Ослепление» исследователя, оценивающего исходы	Неполные данные по исходам	Выборочное представление данных	Другие источники смещения
J. Schaffer, 2015, США [9]	+	+	+	+	+	+	+
M. Jespersen, 2020, Дания [8]	+	+	+	+	+	+	+
S. Zanella, 2018, Италия [12]	+	+	?	?	?	+	+
R. Cady, 2014, США [10]	+	+	+	?	+	+	-
A. Costa, 2010, Италия [11]	+	?	?	-	+	+	-

Примечание: таблица составлена авторами; «+» — низкий риск смещения; «?» — сомнительный риск смещения, данные представлены в неполном объеме, «-» — высокий риск смещения.

Note: compiled by the authors; "+" — low risk of bias; "?" — Concern risk of bias, incomplete data, "-" — high risk of bias

Риск смещения



Рис. 2. Риск смещения.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Risk of bias.

Note: performed by the authors.

ный интервал CI 95% включал в себя нулевое отсечение, что позволяет нам говорить о статистической недостоверности анальгетического эффекта при $p < 0,05$.

Интенсивность боли через 30 минут

Мы оценили интенсивность боли через 30 минут после выполнения крылонебной блокады с использованием

модели со случайным эффектом, учитывая высокую гетерогенность, 93% [82%; 97%], $p < 0,01$ (рис. 4). Интенсивность боли в баллах через 30 минут после выполнения КНБ в основной группе (РРВ) статистически значимо ниже по сравнению с показателями пациентов контрольной группы (Control). На это указывает разность взве-

шенных средних различий, которая составила $-2,7$ балла ($MD = -2,7 (-4,5; -1,5)$) при $p < 0,05$.

Интенсивность боли через 60 минут

Оценка интенсивности боли через 60 минут продемонстрировала увеличение эффекта в группе с КНБ, в работе J. T. Schaffer [9] по сравнению с контрольной группой, но CI 95% продемонстрировал статистическую недостоверность этого результата при $p < 0,05$ (рис. 5). Несмотря на это, разность взвешенных средних различий при объединении результатов представленных исследований составила $-1,7$ балла ($MD = -1,7 (-4,0; 0,5)$) при $p < 0,05$.

В связи с этим изучение анальгетического эффекта КНБ через 60 минут после постановки КНБ требует дальнейшего изучения с целью понимания длительности анальгетического действия КНБ.

Результаты метаанализа вторичных контрольных точек

В данную часть метаанализа включены исследования, в которых представлены результаты влияния КНБ на частоту развития побочных эффектов.

Мерой эффекта является величина относительного риска (RR), рассчитанная на основе частот, полученных в группе исследования и контрольной группе. Всего 3 РКИ [3, 9, 10] позволили одинаково извлечь оценки носоглоточных симптомов, таких как: «сухость в носу», «насморк», «боль в горле», «заложенность носа до и после» и «охриплость», «небольшое кровотечение из носа», по примеру определения этих симптомов в работе J. T. Schaffer [9]. В связи с высокой гетерогенностью включенных исследований и их крайней малочисленностью, на что указывает высокий индекс гетерогенности ($I^2 = 86\%$), все выводы были сделаны только на основании результатов, полученных на модели со случайным эффектом.

При анализе нежелательных явлений (рис. 6) кумулятивный относительный риск ($RR = 1,31$) говорит об отсутствии статистической значимости влияния фактора (КНБ) на частоту исхода (носоглоточных симптомов) при уровне значимости ($p < 0,05$). Наиболее отклоняющимся в результатах оценки частоты возникновения нежелательных явлений оказалось исследование M. S. Jespersen [8], где расчет RR имел особенности, так как присутствовал проблемный нулевой счетчик в количествах нежелательных явлений в контрольной группе. В связи с этим необходимы дальнейшие клинические исследования частоты возникновения осложнений и их вариантов, которые может вызывать КНБ.

Риск предвзятости по всем исследованиям

Из-за ограниченного количества включенных исследований предвзятость публикации не могла быть эффективно представленной с помощью графика воронки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов

Крылонебный ганглий — это самая большая совокупность нейронов свода черепа за пределами головного мозга [24]. Он имеет сложное строение и состоит из парасимпатических волокон, которые синапсируют в ганглии, в то время как чувствительные и симпатические волокна проходят через узел без синапсов. Такое строение послужило обоснованием применения КНБ для лечения множества болезненных синдромов различного генеза. Наличие разных подходов к крылонебному узлу и легкость доступа сделало его объектом и для интервенционного лечения головной и лицевой боли.

На сегодня в статьях широко обсуждается снижение потребности в анальгетиках после эндоскопической хи-

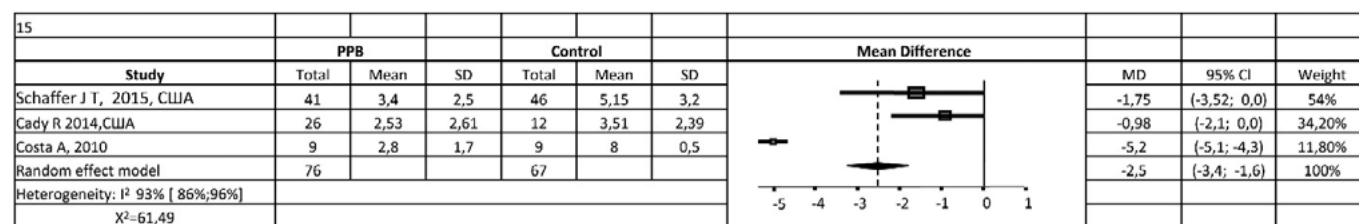


Рис. 3. Интенсивность боли через 15 минут после выполнения крылонебной блокады.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Pain intensity, 15 minutes after pterygopalatine blockade.

Note: performed by the authors.

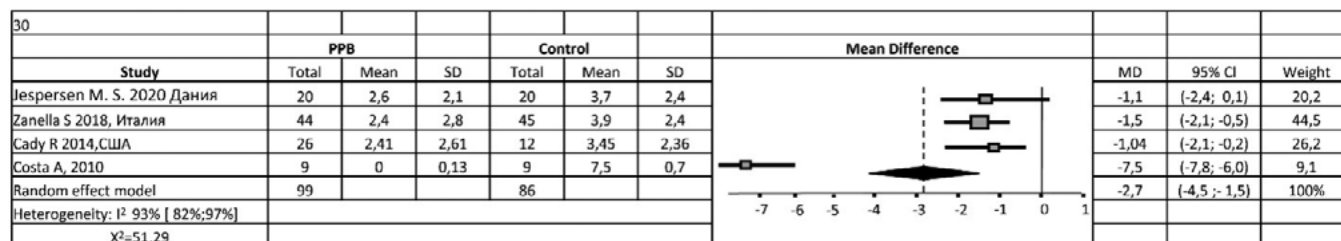


Рис. 4. Интенсивность боли через 30 минут после выполнения крылонебной блокады.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Pain intensity, 30 minutes after pterygopalatine blockade.

Note: performed by the authors.

рургии пазух, а также в уменьшении боли, связанной с удалением тампонады носа после операций на носу за счет применения КНБ интраоперационно [25, 26], КНБ применяется совместно с ОА с целью обезболивания в офтальмологии [4], стоматологии [14]. Как самостоятельный метод обезболивания блокаду крылонебного узла успешно применяют при множественных болевых синдромах, включая кластерные головные боли [27], невралгию тройничного нерва [28], мигрень [29], офтальмогерпес [30], постгерпетическую невралгию [31], атипичную лицевую боль и для лечения трудноизлечимых болей при раке головы и лица [32, 33], а порой даже в тех случаях, когда объяснение его действия не всегда укладывается в привычные схемы, таких как боль на кончике пальца [34].

В крупном Кокрейновском обзоре, опубликованном в 2021 году P. Wang [25] и соавт., включающем 6 РКИ, выполненных на взрослых людях, которым выполнялась КНБ местным анестетиком назальным доступом при эндоскопической хирургии носовых пазух, было продемонстрировано, что КНБ может существенно снизить оценку боли через 6 и 24 часа и количество спасательных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой, тем самым создавая дополнительные преимущества при обезболивании после хирургии носовых пазух.

В систематическом обзоре, опубликованном в 2019 г. [26], Kim и соавт. изучали роль КНБ на минимизацию послеоперационной боли, связанной с эндоскопической хирургией придаточных пазух носа, у пациентов с хроническим синуситом. Принимая во внимание, что основное распределение чувствительной иннервации — это слизистая оболочка глазницы, носа, неба и щек, предполагалось, что КНБ обеспечит интра- и послеоперационную

анальгезию при эндоскопической хирургии придаточных пазух носа (ESS). Результаты метаанализа на основе 8 РКИ показали, что в группе с КНБ интраоперационное кровотечение было значительно меньше по сравнению с контрольной группой ($P < 0,0001$). Значительно меньше регистрировались послеоперационная боль ($P = 0,0001$), тошнота и рвота ($P = 0,0117$) в группе с КНБ, по сравнению с контрольной. Это позволило сделать вывод, что применение КНБ под общей анестезией создает эффективный контроль кровотечения, послеоперационной анальгезии и обеспечивает раннее выздоровление без значительных побочных эффектов.

A. Parameswaran и соавт. [14] в своем исследовании показали статистически значимые различия в продолжительности послеоперационного отсутствия боли (19,46 против 87,59 минуты) и средней кровопотере (105,5 против 62 мл) в пользу группы с КНБ на фоне общей анестезии (GA), демонстрируя вывод, что КНБ — это мощный упреждающий метод, обеспечивающий превосходную периоперационную анальгезию, стабильность гемодинамики и чистое хирургическое поле при хирургии первичной небной пластики у детей.

Во многих исследованиях сообщалось о боли от легкой до умеренной интенсивности в височной, надбровной области и области глаза, тяжело поддающейся лечению или склонной к рецидивирующему течению [35]. В этой связи регионарные блокады рассматривались не раз как альтернативные методы лечения в случаях, устойчивых к стандартным алгоритмам обезболивания [36, 37]. Таким образом, регионарные блокады привлекли внимание врачей клинической практики. Особый интерес представляет возможность изучения КНБ как самостоятельного метода анальгезии из-за его анатомических связей и роли в тригемино-вегетативном рефлекс.

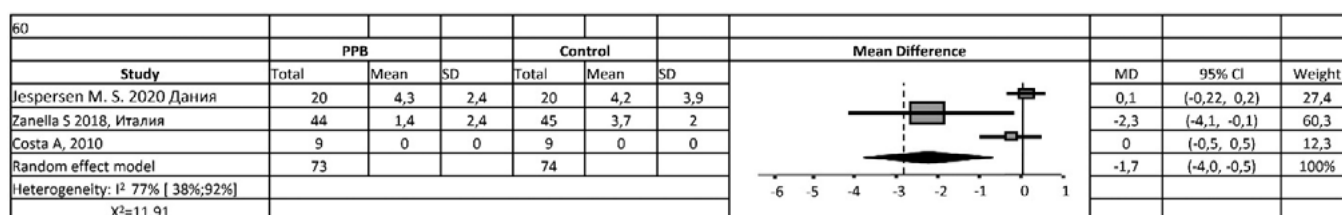


Рис. 5. Интенсивность боли через 60 минут после выполнения крылонебной блокады.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Pain intensity, 60 minutes after pterygopalatine blockade.

Note: performed by the authors.

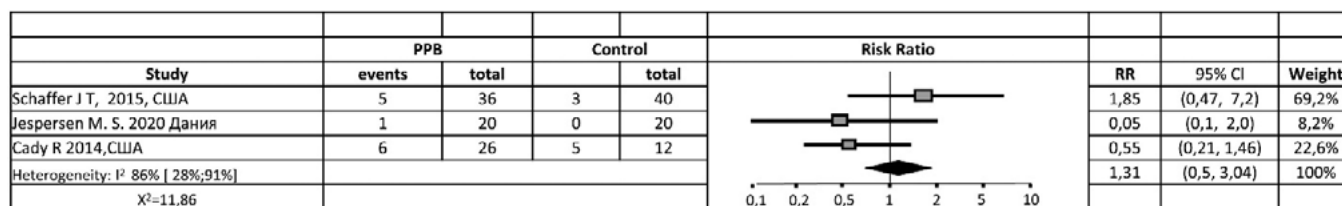


Рис. 6. Частота возникновения носоглоточных симптомов.

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 6. Frequency of nasopharyngeal symptoms.

Note: performed by the authors.

В нашем исследовании отсутствие плацебо в группах сравнения или сочетание КНБ с другим периферическим блоком в некоторых исследованиях сделало невозможным включение их в метаанализ и статистическую обработку [15, 21–23, 38]. Тем не менее хотелось бы остановиться на результатах данных публикаций подробнее. J. Xavier и соавт. (2020) продемонстрировал, что КНБ в сочетании с блокадой затылочного нерва, выполненные в качестве лечения первой линии при постдуральной пункционной головной боли, улучшают показатели по NPS (Numeric Pain Score) после первого курса блоков ($n = 42$) со снижением среднего значения NPS на 6,0 (IQR 4,0–7,5; $p < 0,001$). Улучшение также наблюдалось после второго курса блоков ($n = 15$) со снижением медианы NPS на 3,5 (IQR 1,5–5,0; $p = 0,02$). Снижение боли более чем на 50% наблюдалось в 86% случаев (95% CI 75–97%) [15].

M. M. Castro (2021) и соавт. представили обсервационное исследование, где лечение постдуральной пункционной головной боли проводилось КНБ с 0,75% ропивакаином и группы были разделены в зависимости от времени постановки диагноза. Ранняя КНБ — менее 24 часов после постановки диагноза и поздняя — более 24 часов после постановки диагноза. Результаты показали, что в группе с ранней КНБ было зафиксировано значительное сокращение продолжительности пребывания в стационаре ($p = 0,009$) и рецидивов симптомов ($p = 0,036$), демонстрируя одинаково эффективное обезбоживание по сравнению с поздней КНБ [38].

N. Puthenveetil и соавт. (2018) при оценке эффективности КНБ по сравнению с парентеральным введением парацетамола при постпункционной головной боли (ППГБ) пришли к выводу, что КНБ — эффективный назальный метод лечения тяжелой головной боли у пациентов с ППГБ. Около 88,89% пациентов в группе с КНБ получили адекватное обезбоживание в течение 5 минут после блока ($P < 0,001$). Обезболивающий эффект был более выражен и сохранялся до 8 часов без каких-либо побочных явлений [22].

D. L. Kirkpatrick и соавт. (2020) изучили эффективность лидокаина по сравнению с бупивакаином при выполнении КНБ для лечения головных болей [23]. Из процедур, проведенных с лидокаином, 89,1% ($n = 270$) привели к снижению среднего уровня боли на 3,1 (SD $\pm 2,3$). В группе с бупивакаином 94,0% ($n = 78$) показали улучшение уровня боли со средним снижением уровня боли на 3,0 (стандартное отклонение $\pm 1,9$). Это исследование продемонстрировало аналогичную эффективность КНБ с лидокаином или бупивакаином при лечении головных болей.

В большинстве исследований оценивалась эффективность КНБ при лечении болевого синдрома с позиции облегчения боли в течение суток, в основном отмечая облегчение боли через 2 часа, 12 или 48 часов или оценивая длительность облегчения боли [39, 40]. Исследования R. Cadu и соавт. (2015) и J. D. Gerken (2020) проводились в отношении частоты применения КНБ при возобновлении болевого синдрома для понимания устойчивого сокращения количества дней болевого синдрома при его лечении [41, 42].

В нашем исследовании мы использовали более подробную временную оценку действия КНБ на болевой синдром, через 15, 30, 60 минут после ее постановки, чтобы максимизировать включенные данные в метаанализ и более точно изучить динамику эффекта КНБ на боль.

Наш метаанализ имеет определенные сильные стороны. Во-первых, это первый метаанализ, который посвящен оценке выраженности анальгетического эффекта в динамике с более подробной градацией времени в течение первого часа с момента выполнения блокады, чтобы понять возможность использования ее как терапии первой линии при лечении боли орбитальной, лобно-теменно-височной областей. В ходе нашего метаанализа была определена сила анальгетического эффекта КНБ, которая привела к облегчению боли через 15, 30 и 60 минут.

Во-вторых, это оценка безопасности КНБ, которая была представлена в виде относительного риска частот нежелательных явлений.

В целом лечение переносилось хорошо. Все нежелательные явления были легкими и проходящими. Основной причиной их появления было действие местного анестетика на слизистую оболочку носа во время постановки устройства для выполнения блокады в носовой ход, а также действие местного анестетика на слизистую оболочку глотки во время прохождения местного анестетика через носовой ход в глотку. Наши результаты аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях Binfalah (2018) [29].

Ограничения исследования

В данном метаанализе существует несколько ограничений. Первое: наш анализ основан только на шести РКИ, и необходимо провести большее количество РКИ с большим размером выборки для изучения стартовой динамики анальгетического эффекта. Далее, существует значительная неоднородность, которая может быть вызвана различными видами, дозами и комбинациями анальгетиков для выполнения КНБ. Кроме того, общий анализ не рассматривал инструмент выполнения трансназального КНБ. Это упущение отражается в высокой неоднородности результатов, полученных во всех исследованиях. Блокировка проводилась трансназальным доступом ватным тампоном в 3 исследованиях, а в 2 исследованиях — с помощью устройства Tx360.

Также слепое применение, хотя и малоинвазивного назального подхода выполнения КНБ не позволяет нам четко оценить расположение наконечника устройства Tx360 или ватного тампона, лишая нас возможности оценки неэффективных КНБ. Визуализация в исследованиях области размещения устройства для назального доступа КНБ увеличила бы достоверность исследования.

Важным моментом при интерпретации результатов нашего исследования является то, что незначительная величина межгрупповой разницы через 15 минут после выполнения КНБ в исследовании R. Cadu и соавт. [10] может быть объяснена механической стимуляцией крылонебного узла, которое привело к наблюдаемому эффекту, что согласуется с исследованиями [43].

Таким образом, еще одним ограничением является отсутствие чистой контрольной группы, и для изучения физиологических эффектов местного анестетика при применении КНБ в качестве лечения болевого синдрома могут потребоваться дальнейшие исследования с использованием либо фиктивной блокады, либо измерения фактического воздействия КНБ на сосудистый тонус головного мозга.

Наконец, неоднородность патологии, при которой развитие болевого синдрома возникло в результате манифеста тригемино-вазкулярного рефлекса, может привести к некоторой систематической ошибке в объединенном эффекте. Хотя основной механизм, основанный на ингибировании парасимпатического оттока крылонебного узла, и снижение активации периваскулярных болевых рецепторов в черепных и оболочечных кровеносных сосудах, приводящее к снижению высвобождения нейровоспалительных медиаторов (ацетилхолина, оксида азота, вазоактивного кишечного пептида, субстанции P, а также пептидов, обеспечивающих кровоснабжение сосудистых ганглиев и мозговых волокон кальцитонина), едины во всех представленных болевых синдромах [44–46]. Поэтому КНБ в представленных исследованиях снижает интенсивность боли и внутричерепную гиперчувствительность.

Вегетативные симптомы различных форм головных болей имитируют активацию крылонебного ганглия, в связи с этим крылонебный узел и стал терапевтической мишенью, представляющей интерес.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Sir E., Eksert S. Morphological Description and Clinical Implication of Sphenopalatine Foramen for Accurate Transnasal Sphenopalatine Ganglion Block: An Anatomical Study. *Medeni. Med. J.* 2019; 34(3): 239–243. DOI: 10.5222/MMJ.2019.20586
2. Anugerah A., Nguyen K., Nader A. Technical considerations for approaches to the ultrasound-guided maxillary nerve block via the pterygopalatine fossa: a literature review. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2020; 45(4): 301–305. DOI: 10.1136/rapm-2019-100569
3. Degirmenci N., Ozdem A., Uysal H., Sen P., Senturk E., Ozturan O., Turkoz A. The Effect of Sphenopalatine Ganglion Block on the Postoperative Pain in Patients Undergoing Septorhinoplasty. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2020; 129(7): 722–726. DOI: 10.1177/0003489420909417
4. Oleshchenko I., Cok O.Y., Iureva T., Zabolotskii D., Kripak A. Effect of pterygopalatine blockade on perioperative stress and inflammatory outcomes following paediatric cataract surgery. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2020; 45(3): 204–208. DOI: 10.1136/rapm-2019-100823
5. Berger A.A., Hasoon J. Sphenopalatine ganglion block for abortive treatment of a migraine headache. *Saudi. J. Anaesth.* 2020; 14(4): 548–549. DOI: 10.4103/sja.sja_810_19
6. Rodman R., Dutton J. Endoscopic neural blockade for rhinogenic headache and facial pain: 2011 update. *Int. Forum. Allergy. Rhinol.* 2012; 2(4): 325–330. DOI: 10.1002/alar.21035
7. Shamseer L., Moher D., Clarke M., Ghersi D., Liberati A., Petticrew M., Shekelle P., Stewart L.A.; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ.* 2015; 350: g7647. DOI: 10.1136/bmj.g7647
8. Jespersen M.S., Jaeger P., Aegidius K.L., Fabritius M.L., Duch P., Rye I., Afshari A., Meyhoff C.S. Sphenopalatine ganglion block for the treatment of postdural puncture headache: a randomised, blinded, clinical trial. *Br. J. Anaesth.* 2020; 124(6): 739–747. DOI: 10.1016/j.bja.2020.02.025
9. Schaffer J.T., Hunter B.R., Ball K.M., Weaver C.S. Noninvasive sphenopalatine ganglion block for acute headache in the emergency department: a randomized placebo-controlled trial. *Ann. Emerg. Med.* 2015; 65(5): 503–510. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2014.12.012
10. Cady R., Saper J., Dexter K., Manley H.R. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360® as acute treatment for chronic migraine. *Headache.* 2015; 55(1): 101–116. DOI: 10.1111/head.12458
11. Costa A., Pucci E., Antonaci F., Sances G., Granella F., Broich G., Napoli G. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia.* 2000; 20(2): 85–91. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2000.00026.x
12. Zanella S., Buccelletti F., Franceschi F., Vassiliadis A., Ramponi C., Sivoletta S., Zanon A., Lumachi F. Transnasal sphenopalatine ganglion blockade for acute facial pain: a prospective randomized case-control study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018; 22(1): 210–216. DOI: 10.26355/eurrev_201801_14119
13. Degirmenci N., Ozdem A., Uysal H., Sen P., Senturk E., Ozturan O., Turkoz A. The Effect of Sphenopalatine Ganglion Block on the Postoperative Pain in Patients Undergoing Septorhinoplasty. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2020; 129(7): 722–726. DOI: 10.1177/0003489420909417
14. Parameswaran A., Ganeshmurthy M.V., Ashok Y., Ramanathan M., Markus A.F., Sailer H.F. Does Sphenopalatine Ganglion Block Improve Pain Control and Intraoperative Hemodynamics in Children Undergoing Palatoplasty? A Randomized Controlled Trial. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2018; 76(9): 1873–1881. DOI: 10.1016/j.joms.2018.03.037
15. Xavier J., Pinho S., Silva J., Nunes C.S., Cabido H., Fortuna R., Araújo R., Lemos P., Machado H. Postdural puncture headache in the obstetric population: a new approach? *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2020; 45(5): 373–376. DOI: 10.1136/rapm-2019-101053
16. Yoshida K. Sphenopalatine Ganglion Block with Botulinum Neurotoxin for Treating Trigeminal Neuralgia Using CAD/CAM-Derived Injection Guide. *J. Oral. Facial. Pain. Headache.* 2020; 34(2): 135–140. DOI: 10.11607/ofph.2510
17. Shah R.J., Dixon B., Padalia D. *Sphenopalatine Ganglion Radiofrequency Thermocoagulation*. 2022. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing.
18. Kastler A., Cadel G., Comte A., Gory G., Piccand V., Tavernier L., Kastler B. Alcohol percutaneous neurolysis of the sphenopalatine ganglion.

Значение результатов

Течение болевого синдрома окулотемпоральной зоны зачастую имеет рецидивирующий характер, длительное течение со склонностью к хронизации боли и, соответственно, необходимость в мультидисциплинарном подходе при его длительном лечении. Особое значение имеет выбор метода обезболивания первой линии при манифесте боли для снижения рисков центральной сенситизации. Проведенная в этом исследовании количественная оценка анальгетической силы КНБ и динамики эффекта обезболивания с момента ее выполнения поможет практикующему врачу после первичной оценки интенсивности болевого синдрома по ВАШ определить, в каких случаях КНБ сможет купировать боль самостоятельно, а в каких случаях необходимо сочетание с другими методами обезболивающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе метаанализа, свидетельствуют об анальгетическом эффекте крылонебной блокады через 15, 30, 60 минут после ее выполнения. Не получены убедительные данные о влиянии на частоту нежелательных явлений. Требуются дополнительные исследования для уточнения анальгетического эффекта КНБ в зависимости от вида анестетика, вида устройства для его выполнения, а также понимания влияния выраженности и частоты возникновения нежелательных явлений.

- on in the management of refractory cranio-facial pain. *Neuroradiology*. 2014; 56(7): 589–596. DOI: 10.1007/s00234-014-1354-y
19. Láinez M.J., Martí A.S. Sphenopalatine ganglion stimulation in cluster headache and other types of headache. *Cephalalgia*. 2016; 36(12): 1149–1155. DOI: 10.1177/0333102416644968
 20. Tepper S.J., Rezai A., Narouze S., Steiner C., Mohajer P., Ansarinia M. Acute treatment of intractable migraine with sphenopalatine ganglion electrical stimulation. *Headache*. 2009; 49(7): 983–989. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2009.01451.x
 21. Cohen S., Levin D., Mellender S., Zhao R., Patel P., Grubb W., Kiss G. Topical Sphenopalatine Ganglion Block Compared With Epidural Blood Patch for Postdural Puncture Headache Management in Postpartum Patients: A Retrospective Review. *Reg. Anesth. Pain. Med.* 2018; 43(8): 880–884. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000840
 22. Puthenveetil N., Rajan S., Mohan A., Paul J., Kumar L. Sphenopalatine ganglion block for treatment of post-dural puncture headache in obstetric patients: An observational study. *Indian J. Anaesth.* 2018; 62(12): 972–977. DOI: 10.4103/ija.IJA_443_18
 23. Kirkpatrick D.L., Townsend T., Walter C., Clark L., Alli A., Fahrbach T., Madarang E.J., Lemons S., Reeves A., Collins Z. Lidocaine Versus Bupivacaine in the Treatment of Headache with Intranasal Sphenopalatine Nerve Block. *Pain Physician*. 2020; 23(4): 423–428
 24. Piagkou M., Demesticha T., Troupis T., Vlasik K., Skandalakis P., Makri A., Mazarakis A., Lappas D., Piagkos G., Johnson E.O. The pterygopalatine ganglion and its role in various pain syndromes: from anatomy to clinical practice. *Pain Pract.* 2012; 12(5): 399–412. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00507.x
 25. Wang P. The efficacy of sphenopalatine ganglion block for pain management after endoscopic sinus surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021; 278(8): 2681–2687. DOI: 10.1007/s00405-020-06484-9
 26. Kim D.H., Kang H., Hwang S.H. The Effect of Sphenopalatine Block on the Postoperative Pain of Endoscopic Sinus Surgery: A Meta-analysis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019; 160(2): 223–231. DOI: 10.1177/0194599818805673
 27. Robbins M.S., Robertson C.E., Kaplan E., Ailani J., Charleston L. 4th, Kuruvilla D., Blumenfeld A., Berliner R., Rosen N.L., Duarte R., Vidwan J., Halper R.B., Gill N., Ashkenazi A. The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache. *Headache*. 2016; 56(2): 240–258. DOI: 10.1111/head.12729
 28. Nagib M., Hood P., Matteo J. Sphenopalatine Ganglion Block: Treatment of Migraine and Trigeminal Neuralgia Associated With Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2020; 12(6): e8522. DOI: 10.7759/cureus.8522
 29. Binfalah M., Alghawi E., Shosha E., Alhilly A., Bakhtiet M. Sphenopalatine Ganglion Block for the Treatment of Acute Migraine Headache. *Pain Res. Treat.* 2018; 2018: 2516953. DOI: 10.1155/2018/2516953
 30. Олещенко И.Г., Юрьева Т.Н., Гаспарян М.А., Мищенко О.П. Крылонебная блокада в алгоритме лечения офтальмологических осложнений вируса герпес Зостер. *Современные проблемы науки и образования*. 2021; 2: 169. DOI: 10.17513/spno.30727
 31. Oleschenko I.G., Yureva T.N., Gasparyan M.A., Mischenko O.P. Pterygopalatine blockade in the algorithm of treatment of ophthalmic complications of herpes Zoster. *Modern Problems of Science and Education. Surgery*. 2021; 2: 169 (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.30727
 31. Brandenburgh L., Pittelkow T. Transnasalsphenopalatine ganglion block for post herpetic ophthalmic neuralgia: a case report. *J. Anesth. Crit. Care Open Access*. 2017; 8(5): 11–12. DOI: 10.15406/jac-coa.2017.08.00323
 32. Pena I., Knoepfler M.L., Irwin A., Zhu X., Kohan L.R. Sphenopalatine Ganglion Blocks in the Management of Head and Neck Cancer-Related Pain: A Case Series. *A. A. Pract.* 2019; 13(12): 450–453. DOI: 10.1213/XAA.0000000000001106
 33. Sanghavi P.R., Shah B.C., Joshi G.M. Home-based Application of Sphenopalatine Ganglion Block for Head and Neck Cancer Pain Management. *Indian J. Palliat. Care*. 2017; 23(3): 282–286. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_39_17
 34. Grant G.J., Echevarria G.C., Lax J., Pass H.I., Oshinsky M.L. Sphenopalatine Ganglion Block to Treat Shoulder Tip Pain After Thoracic Surgery: Report of 2 Cases. *A. A. Pract.* 2018; 11(4): 90–92. DOI: 10.1213/XAA.0000000000000746
 35. Ho K.W.D., Przkora R., Kumar S. Sphenopalatine ganglion: block, radiofrequency ablation and neurostimulation — a systematic review. *J. Headache. Pain*. 2017; 18(1): 118. DOI: 10.1186/s10194-017-0826-y
 36. Dadure C., Motais F., Ricard C., Raux O., Troncin R., Capdevila X. Continuous peripheral nerve blocks at home for treatment of recurrent complex regional pain syndrome I in children. *Anesthesiology*. 2005; 102(2): 387–391. DOI: 10.1097/00000542-200502000-00022
 37. Kocatürk M., Kocatürk Ö. Acute effect of sphenopalatine ganglion block with lidocaine in a patient with SUNCT. *Idoggyogy Sz.* 2020; 73(9–10): 345–348. English. DOI: 10.18071/isz.73.0345
 38. Santos N.S., Nunes J.M., Font M.L., Carmona C., Castro M.M. Early versus late sphenopalatine ganglion block with ropivacaine in postdural puncture headache: an observational study. *Braz. J. Anesthesiol.* 2023; 73(1): 42–45. DOI: 10.1016/j.bjane.2021.01.007
 39. Sanghavi P.R., Shah B.C., Joshi G.M. Home-based Application of Sphenopalatine Ganglion Block for Head and Neck Cancer Pain Management. *Indian J. Palliat. Care*. 2017; 23(3): 282–286. DOI: 10.4103/IJPC.IJPC_39_17
 40. Furtado I., Lima I.F., Pedro S. Uso de ropivacaína em bloqueio do ganglio esfenopalatino via transnasal paracefaleia pós-puncção dural em pacientes obstétricas — série de casos [Ropivacaine use in transnasal sphenopalatine ganglion block for post dural puncture headache in obstetric patients — case series]. *Braz. J. Anesthesiol.* 2018; 68(4): 421–424. DOI: 10.1016/j.bjan.2017.11.007
 41. Cady R.K., Saper J., Dexter K., Cady R.J., Manley H.R. Long-term efficacy of a double-blind, placebo-controlled, randomized study for repetitive sphenopalatine blockade with bupivacaine vs. saline with the Tx360 device for treatment of chronic migraine. *Headache*. 2015; 55(4): 529–542. DOI: 10.1111/head.12546
 42. Gerken J.D., Fritzsche T., Denke C., Schäfer M., Tafelski S. Retrospective Study on Ganglionic and Nerve Block Series as Therapeutic Option for Chronic Pain Patients with Refractory Neuropathic Pain. *Pain Res. Manag.* 2020; 2020: 6042941. DOI: 10.1155/2020/6042941
 43. Ansarinia M., Rezai A., Tepper S.J., Steiner C.P., Stump J., Stanton-Hicks M., Machado A., Narouze S. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. *Headache*. 2010; 50(7): 1164–1174. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01661.x
 44. Yarnitsky D., Goor-Aryeh I., Bajwa Z.H., Ransil B.I., Cutrer F.M., Sottile A., Burstein R. 2003 Wolff Award: Possible parasympathetic contributions to peripheral and central sensitization during migraine. *Headache*. 2003; 43(7): 704–714. DOI: 10.1046/j.1526-4610.2003.03127.x
 45. Mojica J., Mo B., Ng A. Sphenopalatine Ganglion Block in the Management of Chronic Headaches. *Curr. Pain Headache. Rep.* 2017; 21(6): 27. DOI: 10.1007/s11916-017-0626-8
 46. Nair A.S., Rayani B.K. Sphenopalatine ganglion block for relieving postdural puncture headache: technique and mechanism of action of block with a narrative review of efficacy. *Korean J. Pain*. 2017; 30(2): 93–97. DOI: 10.3344/kjp.2017.30.2.93

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Олещенко Ирина Геннадьевна — кандидат медицинских наук; врач — анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации Иркутского филиала федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Irina G. Oleshchenko — Cand. Sci. (Med.); Anesthesiologist-Intensivist, Anesthesiology and Intensive Care Unit, Irkutsk Branch of Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Assistant, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Irkutsk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1642-5276>

Юрьева Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора по научной работе Иркутского филиала федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр Межотраслевой научно-технический комплекс “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры офтальмологии Иркутской государственной медицинской академии последилового образования — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры глазных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Tatiana N. Iureva — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Deputy Director for Research, Irkutsk Branch of Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor of Department of Ophthalmology, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Professor of Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Заболотский Дмитрий Владиславович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии им. профессора В.И. Гордеева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Dmitri V. Zabolotskii — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of Gordeev Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Pediatrics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Senior Researcher of Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-6127-0798>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101>



УДК 616.13/.14-002

© А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль, Н.В. Савельева, Д.В. Устюжанина, Ю.В. Писоцкая, С.М. Богачева

УЗЕЛКОВЫЙ ПОЛИАРТЕРИИТ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ У МАЛЬЧИКОВ 12 И 9 ЛЕТ

А.В. Бурлуцкая, В.Е. Триль, Н.В. Савельева, Д.В. Устюжанина, Ю.В. Писоцкая, С.М. Богачева

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. Узелковый полиартериит — острое, подострое или хроническое иммунокомплексное заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного артериита и последующая периферическая и висцеральная ишемия. **Описание клинических случаев.** В статье описываются два клинических случая узелкового полиартериита у пациента Р., 12 лет, и пациента А., 9 лет, демонстрирующие трудности диагностики этого заболевания на ранних этапах. Пациент Р., 12 лет, поступил в ревматологическое отделение Детской краевой клинической больницы Краснодара с жалобами на красные пятнистые плотные высыпания в области ладоней, подошвенной поверхности стоп. Ребенок болен с сентября 2017 года, после перенесенного тонзиллита отмечалось появление лихорадки до 37 °С, боли в правой пяточной области, узелковые уплотнения на коже стоп, ливедо, отечность обеих кистей. Течение заболевания рецидивирующее. Мальчик получал терапию преднизолоном, микофенолата мофетилем, гидроксихлорохином, проведено три курса ритуксимаба (апрель 2018 года, январь 2019 года, сентябрь 2020 года). Неоднократно проводились курсы иммуноглобулина нормального человеческого, сосудистой терапии алпростадилем. На фоне лечения отмечена положительная динамика, купировалась лихорадка, улучшилось общее самочувствие, нормализовались островоспалительные маркеры крови. На коже сохранялось минимальное проявление ливедо, узеловатые уплотнения на стопах — без прогрессирования в динамике. Пациент А. в апреле 2022 года поступил в ревматологическое отделение Детской краевой клинической больницы города Краснодара с жалобами на слабость, миалгию в нижних конечностях, возникновение очага некроза в левой поясничной области. В анамнезе заболевания указано, что в марте 2022 г. у мальчика на фоне полного здоровья после тренировки появились синюшные болезненные высыпания в области голеней. Изменения кожи и болезненность самостоятельно купировались без лечения. После проведенного обследования был установлен диагноз: узелковый ювенильный полиартериит, активность 3-й степени. **Заключение.** При диагностике узелкового полиартериита нередко могут возникать определенные трудности, так как это заболевание протекает без специфических симптомов и имеет полиморфизм клинических проявлений и отсутствие четких диагностических и лабораторных маркеров.

Ключевые слова: узелковый полиартериит, системный васкулит, ритуксимаб, узеловатая эритема, сетчатое ливедо, поверхностные некрозы, подростковый возраст, клинический случай, диагностика, лечение

Для цитирования: Бурлуцкая А. В., Триль В. Е., Савельева Н. В., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. Узелковый полиартериит: клинические случаи у мальчиков 12 и 9 лет. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30 (2): 89–101. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101>

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Информированное согласие: От законных представителей пациентов (родителей) получены письменные информированные добровольные согласия на публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания родителями пациента в клиническом случае № 1 — 27.06.2022 г., дата подписания родителями пациента в клиническом случае № 2 — 27.06.2022 г.).

Вклад авторов: Бурлуцкая А. В., Триль В. Е., Савельева Н. В., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — разработка концепции и дизайна исследования; Триль В. Е., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — сбор данных, ведение пациентов; Бурлуцкая А. В., Савельева Н. В. — анализ и интерпретация результатов; Бурлуцкая А. В., Устюжанина Д. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — обзор литературы; Бурлуцкая А. В., Устюжанина Д. В. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Триль В. Е., Савельева Н. В., Писоцкая Ю. В., Богачева С. М. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Устюжанина Диана Всеволодовна; e-mail: lili.colin@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

Получена: 06.10.2022/ **Получена после доработки:** 27.01.2023/ **Принята к публикации:** 15.03.2023

POLYARTERITIS NODOSA: CLINICAL CASES IN BOYS 12 AND 9 YEARS OLD

Alla V. Burlutskaya, Victoriya E. Tril, Natalia V. Saveleva, Diana V. Ustuzhanina, Juliya V. Pisotskaya, Sofiya M. Bogacheva

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

ABSTRACT

Background. Polyarteritis nodosa is an acute, subacute or chronic immune complex disease associated with peripheral and visceral artery involvement, predominantly of middle and small sizes, development of destructive-proliferative arteritis and subsequent peripheral and visceral ischaemia. **Cases description.** The present paper describes two clinical cases of polyarteritis nodosa in patient R., aged 12, and patient A., aged 9, and demonstrates the difficulties of diagnosing the disease in its early stages. Patient R., aged 12, was admitted to the Rheumatology Unit of the Krasnodar Krai Children's Clinical Hospital with complaints of red, patchy, dense rash on the palms and plantar surface of the feet. The child has been ill since September 2017, and after a history of tonsillitis suffered a fever of 37 °C, pain in the right heel area, nodular thickening on the feet, livedo reticularis, swelling of both hands. The disease had a recurrent course. The boy was treated with prednisolone, mycophenolate mofetil, hydroxychloroquine and three courses of rituximab (April 2018, January 2019, September 2020). Repeated courses of human normal immunoglobulin and alprostadil therapy were carried out. The treatment showed positive dynamics, fever was eliminated, general well-being improved, and acute inflammatory markers in blood became normal. The skin retained minimal manifestation of livedo, nodularities on the feet did not progress in dynamics. Patient A. was admitted to the Rheumatology Unit of the Krasnodar Krai Children's Clinical Hospital in April 2022 with complaints of weakness, myalgia of the lower extremities and necrosis foci in the left lumbar region. The medical history indicates that in March 2022, the boy, being in good health before, developed a bluish, painful rash on his lower legs after a workout. Skin changes and soreness resolved on their own without treatment. After examination, a diagnosis was made as follows: juvenile polyarteritis nodosa, activity score — 3. **Conclusion.** The diagnosis of polyarteritis nodosa can be often problematic due to the very character of the disease featured by absence of specific symptoms, by polymorphism of clinical manifestations, and by lack of clear diagnostic and laboratory markers.

Keywords: polyarteritis nodosa, systemic vasculitis, rituximab, erythema nodosum, livedo reticularis, superficial necrosis, adolescent age, clinical case, diagnosis, treatment

For citation: Burlutskaya A.V., Tril V.E., Saveleva N.V., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. Polyarteritis Nodosa: Clinical Cases in Boys 12 and 9 Years Old. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2). 89–101 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-89-101>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare that no sponsorship was received for this study.

Informed consent. Written informed voluntary consents were received from the legal representatives of patients (parents) for the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing by the patient's parents in clinical case No. 1 — 27.06.2022, the date of signing by the patient's parents in clinical case No. 2 — 27.06.2022).

Author contributions: Burlutskaya A.V., Tril V.E., Saveleva N.V., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — concept statement, contribution to the scientific layout; Tril V.E., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — data collection, management of patients; Burlutskaya A.V., Saveleva N.V. — analysis and interpretation of results; Burlutskaya A.V., Ustuzhanina D.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — literature review; Burlutskaya A.V., Ustuzhanina D.V. — drafting the manuscript and preparing its final version; Tril V.E., Saveleva N.V., Pisotskaya J.V., Bogacheva S.M. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Diana V. Ustuzhanina; e-mail: lili.colin@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 06.10.2022/ **Received after revision:** 27.01.2023/ **Accepted:** 15.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Узелковый полиартериит (УП) — острое, подострое или хроническое иммунокомплексное заболевание, в основе которого лежит поражение периферических и висцеральных артерий преимущественно мелкого и среднего калибра, развитие деструктивно-пролиферативного артериита и последующая периферическая и висцеральная ишемия [1–3].

Ювенильный полиартериит — это разновидность узелкового полиартериита, который чаще всего развивается у детей [3–5]. Для него характерно развитие тромбангии как гиперергического фактора, обширное повреждение периферических сосудов и кожи, некроз слизистых обо-

лочек. При ювенильном полиартериите патологический процесс обычно подвержен длительному хроническому рецидивирующему течению [3, 4].

Типичная форма узелкового полиартериита у детей представлена преимущественным развитием системных поражений внутренних органов, близким по течению к полиартерииту у взрослых [5]. Повышенное артериальное давление, абдоминальная ишемия, инсульты, ишемическая болезнь сердца, легочные васкулиты и др. характеризуются тяжелым течением вследствие поражения почек и имеют высокую летальность [5, 6].



Рис. 1. Диагностические критерии узелкового полиартериита у детей.

Примечание: схема составлена авторами на основе рекомендаций EULAR/PRINTO/PreS, 2010.

Fig. 1. Diagnostic criteria for polyarteritis nodosa in children.

Note: compiled by the authors according to EULAR/PRINTO/PreS recommendations, 2010.

В патогенезе узелкового полиартериита основную роль играет активация иммунного процесса и накопление лейкоцитов, связанных с иммунными комплексами. Иммунокомплексное воспаление развивается в стенках мелких и средних артерий. Результатом является деструктивно-пролиферативный васкулит, деформация сосудов, замедление кровотока, нарушения реологии и процессов гемокоагуляции, что приводит к ишемии тканей. Результатом этого процесса является фиброз стенок сосудов [7].

У детей частота возникновения УП неизвестна. В настоящее время УП диагностируется редко.

Диагноз узелкового полиартериита устанавливают на основании критериев Европейской лиги против ревматизма (EULAR), Международной педиатрической ревматологической организации по клиническим исследованиям (PRINTO) и Европейского общества детских ревматологов (PreS) 2010 г. [8, 9]. В клинических рекомендациях 2018 г. указано, что утвержденной классификации УП нет¹ [1]. Диагностические критерии (обязательные и дополнительные) у детей, определенные согласно клиническим рекомендациям, представлены на рисунке 1. Диагноз узелкового полиартериита устанавливается при наличии как минимум одного обязательного и одного дополнительного критериев.

Для установки диагноза «узелковый полиартериит» требуется провести дифференциальную диагностику с различными ревматическими, инфекционными и онкологическими заболеваниями [10].

Целью лечения узелкового полиартериита является подавление иммунных реакций воспаления и улучшение местного кровообращения в зоне поражения. Для терапии УП применяют глюкокортикостероиды (ГК) (преднизолон 1 мг/кг/сут). Также для лечения типичных вариантов УП назначают циклофосфан (ЦФ) в суточной дозе 2–3 мг/кг, а также в виде внутривенной пульс-терапии, либо сочетание ЦФ с коротким курсом преднизолона в дозах менее 0,5 мг/кг. С целью улучшения кровообращения применяют антикоагулянты, антиагреганты, ангиопротекторы. Анальгетики применяются для облегчения боли; антигипертензивные препараты при высоком артериальном давлении [11].

При тяжелом течении УП применяется комбинация препаратов глюкокортикоидов и циклофосфамидов, а также сочетание с сеансами плазмафереза [12]. Но важно отметить, что назначение комбинированных препаратов способно приводить к развитию нежелательных побочных эффектов, которые развиваются в первый год у 25% пациентов, а лечение пациентов иммуносупрессивными препаратами может оказывать токсическое действие и повышать риск инфекционных и онкологических заболеваний [13].

В настоящее время ведутся разработки препаратов для лечения тяжелых форм ювенильного полиартериита [14, 15]. Рассматривается возможность использования препарата ритуксимаб для лечения различных аутоиммунных заболеваний. Этот препарат является химерным моноклональным антителом против CD20 и содержит

¹ Союз педиатров России. Клинические рекомендации Узелковый полиартериит. Ювенильный полиартериит. 2018 г. Available: <https://aspirire-russia.ru/upload/medialibrary/ef7/M30%20Узелковый%20полиартериит.%20Ювенильный%20полиартериит.pdf>

человеческий компонент IgG1k, способствующий уменьшению количества В-клеток, помогая предотвратить развитие аутоиммунных процессов [16]. Важно помнить, что В-лимфоциты участвуют в патогенезе аутоиммунных заболеваний, синтезируя аутоантитела, участвуя в презентации антигенов и увеличивая количество Т-лимфоцитов, способствуя образованию воспалительных цитокинов [17, 18].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент Р., 12 лет, поступил 17.06.2022 г. в ревматологическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ДККБ) с жалобами на красные пятнистые плотные высыпания в области ладоней (больше справа), подошвенной поверхности стоп, мышечную слабость, недомогание.

Анамнез заболевания: По данным истории болезни. В сентябре 2017 г. ребенок перенес острый тонзиллит, появилась фебрильная лихорадка до 38,5–39,5 °С, слабость, получал антибактериальную терапию с положительным эффектом.

С 05.10.17 появились боли в правой пяточной области, узелковые высыпания в области правого плеча, на туловище и конечностях, ливедо, подъем температуры тела

до 37,7 °С. Госпитализирован в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК) с диагнозом «Узловатая эритема». При обследовании в клиническом анализе крови обнаружены увеличение СОЭ, умеренный лейкоцитоз, повышение концентрации СРБ и фибриногена, с-ANCA сомнительный (табл.).

Получал лечение: цефотаксим 2 г/сут в течение 10 дней (с 16.10.17 г.), отмечалось улучшение лабораторных показателей (табл.). С 18.10.17 г. появилась фебрильная лихорадка. Проведена пункция костного мозга — патологических изменений не выявлено, посевы (кровь, моча) отрицательные, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: патологии не выявлено. УЗИ почек — диффузные изменения паренхимы и двусторонняя пиелозктазия. Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), органов брюшной полости (КТ ОБП) и забрюшинного пространства — без патологии. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — без патологии. Ультразвуковая доплерография сосудов (УЗДГ) сосудов почек и нижних конечностей — без патологии.

Неоднократно проводились телемедицинские консультации с ревматологами, нефрологами, гематологами, эндокринологами ГБУЗ ДККБ. На основании данных анам-

Таблица. Динамика лабораторных показателей по данным истории болезни пациента Р.

Table. Patient R.: dynamics of laboratory parameters according to medical history

Показатели Дата	Ед. изм.	05.10.2017 г.	16.10.2017 г.	17.11. 2017 г.	13.12.2017 г.	29.12.2017 г.	30.01.2018 г.	15.05.2018 г.	28.12.2018 г.	Референсные значения
СОЭ	мм/ч	45	44	52		57	60			1–8
Лейкоциты	10 ⁹ /л	13,9	8,8		32,7		17,9			5–12
Тромбоциты	10 ⁹ /л				665		746		698	160–390
СРБ	мг/л	24	4	65	8	23	70	60	56,34	0–10
Нб	г/л				95		85			110–140
АСЛ-О	МЕ/мл	703	-		470					до 150
Фибриноген	г/л	5,46	-	6						2,7–4,7
с-ANCA	титр	сомни- тельный	-			обна- ружено				<1:40
p-ANCA						не обна- ружено				
Прокальцитонин	нг/мл	0,035	-							0–0,046
Маркеры гепа- тита В (HBsAg, HBeAg, anti- HBcIgM)	-	не обна- ружено	-							не обна- ружено

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; Нб — гемоглобин; АСЛ-О — антистрептолизин О; ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate (ESR); СРБ — C-reactive protein; Нб — hemoglobin; ASL-O — antistreptolysin O; ANCA — antibodies to the cytoplasm of neutrophils.

неза (острое начало, лихорадка, боли в мышцах), анализа клинической картины (узелковые высыпания в области правого плеча, на туловище и конечностях, ливедо, локальные отеки), лабораторных показателей установлен диагноз: узелковый полиартериит, ювенильный вариант, активная фаза 3 ст. Персистенция стрептококка». Получал антибактериальную, глюкокортикостероидную, иммунодепрессивную терапию (циклоспорин, циклофосфамид), препараты иммуноглобулинов человека. На фоне терапии отмечалось снижение клинко-гуморальной активности, улучшение состояния и лабораторных показателей — выписан под амбулаторное наблюдение.

С середины ноября 2017 г. — отрицательная клинко-лабораторная динамика (табл.): рецидивирование узелковых высыпаний, нарастание нарушений микроциркуляции, проявлений полинейропатий, ежедневный подъем температуры до фебрильных цифр. Для дальнейшего лечения 13.12.2017 г. госпитализирован в детское ревматологическое отделение Национального исследовательского центра Первой Московской государственной медицинской клиник имени И. М. Сеченова (МГМК им. Сеченова). Изменения в клиническом анализе крови представлены в таблице. Заключение: «Убедительных данных за наличие узелкового полиартериита в настоящее время нет, возможно, имеет место параспецифическая реакция на персистирующую стрептококковую инфекцию». Проводилась терапия: метипред перорально 20 мг/сут, панангин, препараты кальция, гепарин 6000 ЕД/сут. Кроме этого, применяли антикоагулянтную, антисекреторную, антибактериальную терапию, а также лечение нестероидными противовоспалительными препаратами. За период пребывания в отделении ежедневно отмечалась гипертермия до 38 °С, рецидивирование узелковых высыпаний на правой пяточной области, нарастание гуморальной активности, незначительный отек левого коленного сустава, затем 2 пальцев правой стопы. Учитывая сохранение гуморальной активности (табл.), интоксикационного, астенического синдрома, рецидивирование кожных проявлений, ребенок направлен в федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России).

Наблюдался в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с конца января 2018 г. При поступлении: жалобы на выраженную слабость, эмоциональную лабильность, мышечный тонус снижен, нарушение походки, кожные покровы — предпеченки на стопах, ладонях, ливедо на ладонях, узелковые уплотнения на голенях, боль в правой пяточной области, деформация коленных суставов.

По результатам лабораторных данных (табл.) в клиническом анализе крови выявлена анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз, повышение уровня СОЭ и СРБ. По результатам МРТ нижних конечностей выявлены изменения в бедренных костях — в костном канале с обеих сторон множественные мелкие участки измененного МР-сигнала

(гиперинтенсивные), сливного характера, без признаков ограничения диффузии.

С целью исключения злокачественного процесса проводилось снижение дозы гормонов. На фоне снижения гормонов проведена трепанобиопсия бедренной кости, подвздошных костей, а также пункция костного мозга — данных за течение гемобластоza не выявлено. По результатам МРТ в головном мозге, брюшной полости, малом тазу объемных образований не выявлено.

Было проведено молекулярно-генетическое исследование: с целью исключения синдрома дефицита аденозиндезаминазы 2 (аутовоспалительный синдром, включающий в себя системную воспалительную реакцию в виде приступов лихорадки, васкулопатию в виде сетчатого ливедо, узелкового полиартериита, ишемические и/или геморрагические инсульты, а также признаки иммунодефицита с гипогамма-глобулинемией и костномозговую недостаточность), так как терапия представленного синдрома имеет существенные различия и наибольшего эффекта удастся добиться с применением ингибиторов фактора некроза альфа (ФНО- α), использование цитостатических и иммунодепрессивных препаратов часто бывает неэффективным, по данным литературы, применение ГИБП ритуксимаба может иметь неполный или переменный эффект, в отличие от терапии у УП без приведенного генетического нарушения. Таким образом, методом прямого автоматического секвенирования были исследованы кодирующие экзоны 02–10 гена ADA2 с прилегающими интронными областями — мутаций не выявлено.

У пациента выявлены генетические факторы, которые могут приводить к значительному снижению фибринолитической активности крови (маркеры, связанные с изменением свойств рецептора фибриногена и изменением агрегации тромбоцитов) (ITGB3 Субъединица 3 α интегрина тромбоцитов, b1bв3, Leu33Pro, Pro/Pro Гомозигота, PLANH1 Ингибитор активатора плазминогена типа 1, 5G (-675)4G, 4G/4G Гомозигота MTHFR, Редуктаза 5, 10-метилентетрагидрофолата C677 T C/T Гетерозигота, MTRR, Редуктаза синтеза метионина A66GG/G Гомозигота), что соответствует картине системного иммунокомплексного васкулита (УП) у этого ребенка.

На фоне попытки снижения дозы гормонов отмечено появление фебрильной лихорадки до 2 раз в сутки, узловатых уплотнений с гиперемией на стопах, ладонях.

С учетом исключения злокачественного процесса, наличия специфического поражения кожи (поверхностные предынфаркты кожи, наличие узловатых уплотнений на стопах, ладонях, специфические изменения по морфологической картине биоптата кожи), миалгий, мышечной слабости, повышения острофазовых показателей крови ребенку установлен диагноз: ювенильный полиартериит, подострое течение, активность 3-й степени.

С 16.03.18 г. ребенку проведена пульс-терапия глюкокортикостероидами до 20 мг/кг трехкратно, возвращена пероральная доза глюкокортикоидов 1 мг/кг, а также с целью пассивной иммунизации проведен курс внутривенного иммуноглобулина человека (ВВИГ) 1 г/кг/курс.

Учитывая аутоагрессивный характер заболевания, недостаточную эффективность ранее проводимой терапии (ГК, циклоспорин, циклофосфамид), инициирована терапия генно-инженерным препаратом ритуксимаб (курс терапии в дозе 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 инъекции — 19.03.18, 26.03.18, 03.04.18, 10.04.18). С 26.03.18 г. в терапию подключены иммунодепрессивные препараты: микофенолата мофетил и гидроксихлорохин. В анализах крови сохранялась высокая островоспалительная активность, анемия, тромбоцитоз, лейкоцитоз с нейтрофилезом.

02.04.18 г. отмечалось появление новых гиперемизированных узловатых элементов на коже, возобновление фебрильной лихорадки, отсутствие положительной динамики по лабораторным данным, к лечению ритуксимабом добавлена пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 20 мг/кг с последующим повышением дозы преднизолона *per os* до 1,4 мг/кг/сут. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение общего состояния ребенка, снижение уровня островоспалительных показателей крови, купирование кожных изменений.

Несмотря на ухудшение состояния, 3.04.18 и 10.04.18 продолжена терапия препаратом ритуксимаб.

С 11.04.18 для улучшения микроциркуляции назначена терапия алпростадиллом и вновь подключена терапия ВВИГ. По сравнению с предыдущим МРТ-исследованием бедренных областей от 06.02.18 ранее выявленные участки измененного МР-сигнала в нижних третях бедренных костей не визуализированы, отмечено уменьшение отека мышц бедра с двух сторон. В анализах крови нормализация уровня СОЭ, тромбоцитов, уровень СРБ сохранялся умеренно повышенным. Выписан домой с рекомендациями продолжить терапию гидроксихлорохином, микофенолата мофетиллом, преднизолоном без снижения дозы (1,4 мг/кг/сут).

В межгоспитальный период лихорадки не было, однако с середины мая 2018 года на коже ног вновь появились ливедо, узловатые уплотнения, повышение СРБ (табл.). В связи с чем в июне 2018 года в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России ребенку проведен курс терапии алпростадиллом, ВВИГ, пульс-терапия метилпреднизолоном. На фоне проводимой терапии состояние ребенка улучшилось.

В сентябре 2018 года в связи с ухудшением состояния (минимальные проявления ливедо, узловатые уплотнения на стопах, по задней поверхности бедер) пациент повторно госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Ребенку проведен курс терапии алпростадиллом и иммуноглобулином нормальным человеческим, уменьшилась яркость ливедо и начато постепенное снижение преднизолона. На фоне проводимой терапии и снижения дозы глюкокортикоидов состояние ребенка не ухудшалось.

Сохраняющаяся положительная динамика позволила не проводить повторный курс ритуксимаба.

В конце декабря 2018 года на коже стоп и ладоней вновь появилось яркое ливедо. Выраженные боли в стопах при ходьбе по утрам. В анализах крови отмечен тромбо-

цитоз, повышение СРБ (табл.), на этот момент доза преднизолона была снижена с изначальной 50,5 до 22,5 мг.

Поэтому в январе 2019 года госпитализирован в «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При осмотре отмечался тремор рук при напряжении, кожные покровы бледные, умеренной влажности, ярко выраженное ливедо, преднекрозы на стопах и ладонях, ливедо на ягодицах. Боль в стопах при ходьбе. Учитывая выраженные нарушения микроциркуляции, проведена терапия алпростадиллом, иммуноглобулином нормальным человеческим. В связи с продолжающимся прогрессированием васкулита назначен второй курс генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) ритуксимаб: 18.01.19, 25.01.19, 01.02.19, 08.02.19. Наблюдалась нормализация лабораторных показателей и купирование кожного синдрома.

Продолжена терапия микофенолата мофетиллом, гидроксихлорохином. Доза преднизолона была снижена до 17,5 мг.

В июне 2019 года прогрессировал кожный синдром, проявившийся узловатым уплотнением с гиперемией на подошвенной части правой стопы. Пациент госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, где был подключен курс терапии иммуноглобулином нормальным человеческим. Необходимости в повторном курсе ритуксимаба не было. Продолжена терапия микофенолата мофетиллом, гидроксихлорохином, преднизолоном и дальнейшее снижение его дозы до 10 мг/сут.

При плановой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в феврале 2020 года была продолжена терапия микофенолата мофетиллом, гидроксихлорохином и преднизолоном в той же дозе.

В августе 2020 года на фоне стресса произошло ухудшение состояния, пациент госпитализирован в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. Вновь наблюдалась отрицательная динамика островоспалительных показателей крови, на ладонях и стопах гиперемия с узловатыми уплотнениями, болезненная, за счет чего отмечено ухудшение походки. В связи с этим ребенку проведена пульс-терапия метилпреднизолоном и подключен препарат алпростадил, скорректирована доза микофенолата мофетила. Принято решение повторить курс (третий) терапии генно-инженерным биологическим препаратом ритуксимаб (01.09.2020, 08.09.2020, 15.09.2020, 22.09.2020).

При плановой госпитализации в октябре 2021 г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России обострение заболевания не отмечалось.

15.06.22 — у ребенка после физической нагрузки появились преднекрозы на правой стопе, умеренные в области ладоней. Пациент был госпитализирован в ревматологическое отделение ДККБ г. Краснодара.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, 1-х срочных родов. Рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний после года: ветряная оспа, привит по возрасту. Состоит на диспансерном учете у ревматолога с диагнозом «Узелковый полиартериит». Перенесенные травмы и операции — не было.

Аллергологический анамнез (со слов мамы): не отягощен.

Наследственный анамнез: не отягощен (со слов родителей).

Физикальная диагностика

Общее состояние ребенка средней тяжести за счет кожного синдрома. Самочувствие выражено не страдает. Правильного телосложения. Костно-суставная система без видимой деформации. Кожные покровы обычной окраски, влажные, в области правой подошвенной поверхности элементы красных плотных узлов (рис. 2), преднекрозы на ладонной поверхности кистей (рис. 3).

Подкожно-жировой слой развит избыточно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Дермографизм красный, стойкий. Грудная клетка цилиндрической формы, симметрично участвует в акте дыхания. Дыхание через нос свободное. Аускультативно над легкими — дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 20/мин. Границы сердца не расширены. Тоны ясные, ритмичные. Артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Диурез в норме.

Неврологический статус: в контакт вступает охотно, очаговой симптоматики нет, органы чувств без видимой патологии.

Предварительный диагноз

На основании жалоб: выраженные изменения на коже стоп, ладоней, миалгии, мышечная слабость, болевой абдоминальный синдром, повышенное АД. Объективных данных: специфическое поражение кожи (наличие участков преднекрозов на коже подошвенной поверхности правой стопы, ладоней, сетчатое ливедо, наличие узловатых уплотнений на стопах, ладонях, наличие некротизирующего васкулита мелких и средних артерий, повышение АД, увеличение островоспалительных показателей крови, специфические изменения по морфологической картине биоптата кожи), ставится предварительный диагноз: узелковый ювенильный полиартериит, хроническое течение, активность 3-й степени.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента представлены на рисунке 4.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены по прибытии пациента в ревматологическое отделение «ГБУЗ ДККБ» 17.06.2022 г.; референтные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови: эритроциты — $5,34 \times 10^{12}/л$ ($3,7-4,7 \times 10^{12}/л$), гемоглобин — 128 г/л (110–152 г/л), лейкоциты — $16,2 \times 10^9/л$ ($(4-10) \times 10^9/л$), эозинофилы — 0,2% (0,5–7%), лимфоциты — 39,8% (20–40%), моноциты — 5,2% (1–6%), СОЭ — 5 мм/ч (1–8 мм/ч).

Общий анализ мочи: показатели в пределах референсных значений.



Рис. 2. Поражение кожи стоп по типу сетчатого ливедо и поверхностных некрозов (инфарктов) у пациента Р.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Patient R.: foot skin lesions in the form of livedo reticularis and superficial necrosis (infarctions).

Note: photo taken by the authors.



Рис. 3. Поражение дистальных отделов конечностей у пациента Р.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Patient R.: distal limb lesions.

Note: photo taken by the authors.

Биохимический анализ крови: билирубин — 4,1 мкмоль/л (<17,0 мкмоль/л) мочевины — 3,2 ммоль/л (4,3–10,0 ммоль/л), креатинин — 55 мкмоль/л (61,8–195,5 мкмоль/л), холестерин — 4,9 ммоль/л (2,0–5,9 ммоль/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 35 ед/л (12,0–40,0 ед/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 122 ед/л (<90 ед/л).

Инструментальные исследования (выполнены в течение 3-х первых суток пребывания от момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в стационаре)

Компьютерная томография (КТ): на серии КТ-срезов получено изображение органов грудной, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза от уровня



Рис. 4. Пациент Р. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская клиническая больница города Краснодара» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ГБУЗ ДККБ — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; МГМК им. Сеченова — национальный исследовательский центр Первой Московской государственной медицинской клиник имени И. М. Сеченова; ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России — федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; D.S — диагноз.

Fig. 4. Patient R.: course of disease, key events and prognosis.

Note: schematic diagram was compiled by the authors (as recommended by CARE). Abbreviations: ГБУЗ «ДГКБ г. Краснодара» МЗ КК — Children's City Clinical Hospital of the City of Krasnodar; ГБУЗ ДККБ — Children's Regional Clinical Hospital; МГМК им. Сеченова — National Research Center of the Sechenov First Moscow State Medical Clinic; ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России — National Medical Research Center for Children's Health; DS — diagnosis.

верхушек легких до уровня выхода из малого таза в нативном виде. Признаков остеолитического, пластического процессов на исследуемом уровне не выявлено. Легкие в полном объеме, очаговых и инфильтративных образований не содержат. Проходимость стволых бронхов не нарушена. Свободной жидкости в задних синусах не выявлено. Увеличенных лимфоузлов в средостении не выявлено. Печень имеет четкие ровные контуры, не увеличена, паренхима печени однородна, плотностные характеристики паренхимы в пределах нормы. Признаков портальной и билиарной гипертензии не выявлено. Желчный пузырь грушевидный, патологических образований не содержит. Селезенка, правая почка, поджелудочная железа визуализируются неизменными, в размерах не увеличены, лоханка левой почки — 12 мм.

Дуплексное сканирование сосудов верхних конечностей: эхографические признаки флеботромбоза латеральной подкожной вены правой верхней конечности (в анамнезе — стояние венозного катетера). Данных за нарушение кровотока по магистральным артериям, глубоким венам обеих верхних конечностей и подкожным венам левой верхней конечности не выявлено.

Дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей: эхографических данных за нарушение кровотока по магистральным артериям, глубоким и подкожным венам нижних конечностей не выявлено.

Консультации специалистов

Офтальмолог: признаков увеита, катаракты нет.

Психолог: нестабильное эмоциональное состояние вследствие хронической стрессовой ситуации и тяжелого соматического заболевания у чувствительного подростка.

Клинический диагноз

Ювенильный узелковый полиартериит, хроническое течение, активность 3-й степени.

Дифференциальная диагностика

В круг дифференциального диагноза включены микроскопический полиангиит, в клинической картине которого доминируют некротизирующий нефрит и легочные капилляриты; гранулематоз Вегенера — характерны изменения слизистой оболочки полости рта и носа; аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарга — Стросса) — характерна эозинофилия и инфильтрация тканей. Также в крови не выявлены аутоантитела: cANCA (anti-PR3) и pANCA (anti-MPO), характерные для этих заболеваний. Болезнь Kawasaki (не отмечалась двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, не были выявлены изменения слизистых оболочек губ и полости рта, не наблюдались проявления полиморфной экзантемы, острой негнойной шейной лимфаденопатии, пластинчатого шелушения пальцев конечностей). Системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка — не отмечена панцитопения, отсутствие LE-клеток, не обнаружены антитела к нативной ДНК, волчаночный антикоагулянт — отсутствует).

Медицинские вмешательства

Проведено лечение: терапия генно-инженерным биологическим препаратом (ритуксимаб), иммунодепрессивная терапия (микофенолата мофетил, плаквенил), гормональная (преднизолон), антиагрегационная, препараты простагландина E¹ (алпростадил).

В ревматологическом отделении ГБУЗ «ДККБ» пациенту было назначено лечение (в соответствии с клиническими рекомендациями), включающее постельный режим, глюкокортикоиды: преднизолон перорально 1,0 мг/кг массы тела в сутки, ВВИГ 1,0 мг/кг массы тела в сутки, препараты простагландина E¹: алпростадил 0,2 мл в/в капельно 1 раз в сутки, иммунодепрессивные препараты: микофенолата мофетил 750 мг 2 раза в день, плаквенил 200 мг в сут.

Динамика и исходы

Ребенок болен с сентября 2017 года. Течение заболевания рецидивирующее, мальчику было проведено 11 госпитализаций. Пациент получает терапию преднизолоном, микофенолата мофетил, гидроксихлорохином, проведено три курса ритуксимаба (апрель 2018 года, январь 2019 года, сентябрь 2020 года). Неоднократно проводились курсы иммуноглобулина нормального человеческого и терапии алпростадил. На фоне лечения отмечена положительная динамика, купировалась лихорадка, улучшилось общее самочувствие, нормализовались остро-воспалительные маркеры крови. На коже сохранялось минимальное проявление ливедо, узловатые уплотнения на стопах — без прогрессирования в динамике. Учитывая стабилизацию состояния ребенка на фоне проводимого лечения, проведено постепенное снижение дозы преднизолона *per os* до 10 мг. На фоне терапии отмечена положительная динамика, улучшение общего состояния пациента, нормализация лабораторных показателей.

Прогноз

Прогноз при УП во многом определяется своевременностью постановки диагноза и проведения адекватной терапии. При естественном течении заболевания он рассматривается как неблагоприятный и характеризуется высокой летальностью. В свою очередь, решение начать терапию генно-инженерными химерными моноклональными антителами к CD20 на В-лимфоцитах было оправданным. Одним из самых значительных эффектов ритуксимаба стала возможность снижения дозы глюкокортикоидов для перорального приема. Минимальные нежелательные явления на введение препарата наблюдались лишь при первой инфузии. Последующие инфузии проведены без осложнений, что свидетельствует о высокой эффективности, достаточной безопасности химерных анти-CD20 моноклональных антител — ритуксимаба при лечении узелкового полиартериита. Препарат индуцировал развитие ремиссии у тяжелого больного узелковым полиартериитом, резистентного к терапии глюкокортикоидами и цитостатиками.

Таким образом, ритуксимаб может быть препаратом выбора у детей с узелковым полиартериитом в случае неэффективности стандартной терапии иммунодепрессантами и глюкокортикоидами.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациент А., 9 лет, в апреле 2022 года поступил в ревматологическое отделение ГБУЗ ДККБ с жалобами на слабость, миалгию, боли в нижних конечностях, появление очага некроза в левой поясничной области.

Анамнез заболевания. В марте со слов мамы у мальчика на фоне полного здоровья после тренировки появились синюшные болезненные высыпания в области голени, которые самостоятельно купировались без лечения. С 11.04.22 в очередной раз стали отмечаться боли в области голени, с 19.04.22 появились отеки, плотные и болезненные, в области голени, синюшность 1, 2, 3 пальцев левой стопы. Обратились самостоятельно в приемный покой ГБУЗ ДККБ. С целью исключения острой сосудистой патологии направлен к сосудистому хирургу в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1»). Проведена ультразвуковая доплерография артериальных сосудов голени, нижних конечностей — признаки проходимости магистральных артерий нижних конечностей; триплексное сканирование вен нижних конечностей — окклюзионный тромбоз большой подкожной вены левой голени. Получил рекомендации по лечению: Эноксапарин натрия 15 мг 2 р/сут п/к, контроль триплексного сканирования вен обеих конечностей. Вечером отек усилился, появились цианотичные обширные высыпания в области голени, болезненные, с нарастанием. 19.04.2022 повторно обратились в приемный покой ГБУЗ ДККБ. 20.04.22 госпитализирован в 1-е хирургическое отделение (ХО-1) ГБУЗ ДККБ, где с 20.04.22 по 21.04.22 находился с предварительным диагнозом «Окклюзивный тромбоз большой подкожной вены обеих голени неопределенного срока давности?» После обследования диагноз исключен. Проведена терапия: ампициллина сульбактам, гепарин 0,2 мл 4 р/сут (150 ед/кг/сут). 20.04.22 осмотрен ревматологом, установлен диагноз «Узелковый полиартериит». 21.04.22 переведен в ревматологическое отделение ДККБ для дальнейшего лечения и обследования.

Анамнез жизни. Мальчик от 1-й нормально протекавшей беременности, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении 3250 г, рост 51 см. Закричал сразу, к груди приложен на 1-е сутки, на грудном вскармливании до 1 года. Рос и развивался соответственно возрасту. Из перенесенных заболеваний ветряная оспа. На диспансерном учете не состоит. Травмы, операции, гемотрансфузии отрицает. Профилактические прививки проведены в соответствии с Национальным календарем прививок.

Аллергический анамнез: неотягощен (со слов матери).

Наследственный анамнез: неотягощен (со слов матери).

Физикальная диагностика

Состояние по заболеванию средней тяжести. Самочувствие ребенка страдает, на ноги не опирается ввиду болезненности, не может повернуться в постели.

Вынужденное положение на спине, ноги согнуты в коленных суставах. Правильного телосложения. Кожные покровы обычной окраски, бледно-розовые, сетчатое ливедо, очаги распространенного цианоза в области голени, тыла левой стопы, в области правой половины поясничной области распространенный очаг цианоза 15×10 см с очагом некроза в центре до 3,0 см. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Тургор тканей сохранен. Дермографизм красный, стойкий. Периферические лимфоузлы не увеличены. Пальпируются в 3-х группах (подмышечные, подчелюстные, паховые), подвижные, безболезненные, не спаяны с подлежащими тканями и подкожно-жировой клетчаткой, единичные, диаметром до 0,5 см. Кости не деформированы. Осанка не изменена. Суставы — крупные и мелкие не деформированы. Объем суставов не увеличен. Экссудативные проявления со стороны мелких суставов кистей и стоп отсутствуют. Движения в коленных суставах ограничены — разгибание, находятся в вынужденном положении, сгибание до 90°, резко болезненные. Дыхание через нос не затруднено, миндалины не увеличены, зев розовый. Визуально грудная клетка обычной формы, участвует в акте дыхания равномерно, ЧДД 18 в мин. Перкуторно — над всей поверхностью ясный легочный звук. Аускультативно — везикулярное дыхание, проводится над всей поверхностью легких, хрипов нет. Область сердца визуально не изменена. Систолическое дрожание пальпаторно не определяется. Состояние сосудов шеи — патологической пульсации нет. Аускультативно: тоны звучные, ритм не изменен, систолический шум на верхушке. Пульс на руках — симметричный, пальпируется, ЧСС 96 в мин. АД на руках 89/64 мм рт. ст. Язык влажный, обложен у корня. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный, самостоятельный, оформлен. Органы мочеполовой системы оформлены соответственно возрасту, по мужскому типу. Почки не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, 4–5 раз в сутки. Дизурии нет. Жажда, полиурии нет. Щитовидная железа не увеличена, мягко эластичная, подвижная. Сознание ясное, в контакт вступает адекватно возрасту, реакция на окружающее адекватная. Сон спокойный. В неврологическом статусе очаговой симптоматики не выявляется. Патологии органов чувств при осмотре не выявляется.

Предварительный диагноз

На основании жалоб: боли в коленных и голеностопных (больше правом) суставах, мышечные боли — не может повернуться в постели, вынужденное положение на спине, ноги согнуты в коленных суставах. На основании объективных данных: очаги распространенного цианоза в области голени, сетчатое ливедо; в области правой половины поясничной области распространенный очаг цианоза 15×10 см, отек тыла левой стопы, наличие некротизирующего васкулита. Ставится предварительный диагноз: Системный васкулит. Ювенильный узелковый полиартериит, подострое течение, активность 3-й степени.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз пациента А. представлены на рисунке 5.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены при поступлении в ГБУЗ ДККБ; референтные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови: эритроциты $3,83 \times 10^{12}/л$ ($(3,5-4,7) \times 10^{12}/л$), гемоглобин 107 г/л (110–145 г/л), лимфоциты 17% (24–54%).

Биохимический анализ крови: билирубин общий 1,9 мкмоль/л (0–21 мкмоль/л), АСТ 29 Ед/л (0–40 Ед/л), АЛТ 69 Ед/л (0–40 Ед/л), глюкоза 3,6 ммоль/л (3,3–5,6 ммоль/л), лактатдегидрогеназа 271 Ед/л (0–450 Ед/л), креатинин 50 мкмоль/л (27–62 мкмоль/л), мочевины 6 ммоль/л (1,8–7,5 ммоль/л), амилаза 78 Ед/л (0–100 Ед/л), ревматоидный фактор 3 Ед/мл (0–15 Ед/мл), креатинфосфокиназа 76 Ед/л (38–174 Ед/л).

Гемостаз: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 26,1 с (24–38 с), протромбиновое время — 11,4 с (9,4–12,5 с).

Иммунологамма: р-ANCA ++ положительно (норма «отрицательно»), с-ANCA отрицательно (норма «отрицательно»), криоглобулины 0,010 ед (норма до 0,060 ед), антитела к кардиолипину Ig 1,4 ед/мл (0–10 ед/мл), антитела к кардиолипину IgM 1,0 ед/мл (0–7,0 ед/мл).

Маркеры гепатита В (HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM) — не обнаружены.

Определение ДНК вируса Эпштейна — Барр: в биологическом материале не обнаружено.

Инструментальные исследования (выполнены в ГБУЗ в период госпитализации)

Электрокардиография (ЭКГ): PQ = 0,12», QT = 0,32», ЧСС = 70–88 в мин, ритм синусовый, умеренная дыхательная аритмия. Вертикальная ЭОС.

Эхокардиография (Эхо-КГ): Данных за увеличение полостей, клапанную патологию и дефекты перегородок не выявлено. Сократительная способность миокарда не изменена.

Ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря с цветовым доплеровским картированием. Заключение: Структурной патологии на момент осмотра не выявлено.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) органов брюшной полости: Катаральный бульбит. Поверхностный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Нр — положительный.

Консультации специалистов (выполнены в ГБУЗ в период госпитализации)

Гастроэнтеролог: Поверхностный гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс. Нр — положительный.

Инфекционист: ЦМВИ, латентная. Микоплазмоз. ВПГ-1, -2 инфекция, латентная. ВГ-6 — инфекция, персистенция. В специфическом лечении герпетических инфекций не нуждается в связи с отсутствием вирусемии.

Хирург: формирующийся некроз передней брюшной стенки, поясничной области.

Клинический диагноз

Основной: Узелковый ювенильный полиартериит, подострое течение, активность 3-й степени.

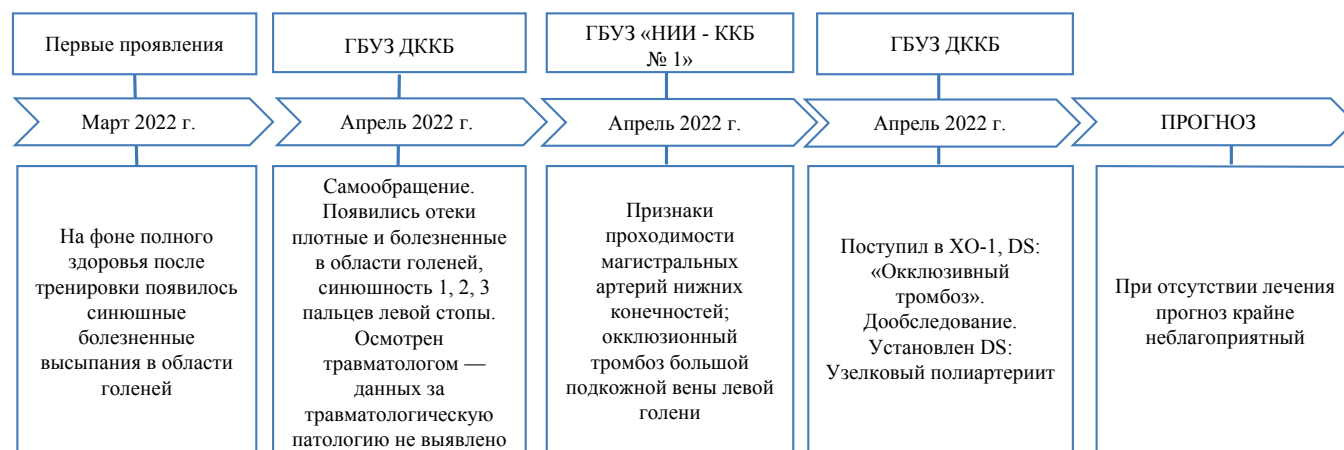


Рис. 5. Пациент А. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE). Сокращения: ГБУЗ ДККБ — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ХО — хирургическое отделение; D.S — диагноз.

Fig. 5. Patient A.: course of disease, key events and prognosis.

Note: schematic diagram was compiled by the authors (according to CARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ ДККБ — Children's Regional Clinical Hospital; ГБУЗ «НИИ — ККБ № 1» — Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; HO — surgery department; DS — diagnosis.

Сопутствующий: Хронический гастродуоденит, поверхностный гастрит, катаральный бульбит, ассоциированный с НР, обострение. Дуоденогастральный рефлюкс. Носительство маркеров тромбофилии (полиморфизм гена, кодирующего фолатный цикл, гомозигота RQ 1–1).

Дифференциальная диагностика

Была проведена дифференциальная диагностика с ревматоидным артритом (не отмечались артриты, лихорадка в течение минимум 2 недель, перемежающаяся, летучая, эритематозная сыпь, серозит, генерализованная лимфаденопатия, гепатомегалия и/или спленомегалия), системной красной волчанкой (не отмечена панцитопения, отсутствие LE-клеток, не обнаружены антитела к нативной ДНК, волчаночный антикоагулянт — отсутствует), болезнью Кавасаки (не отмечалась двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, не были выявлены изменения слизистых оболочек губ и полости рта, не наблюдались проявления полиморфной экзантемы, острой негнойной шейной лимфаденопатии, пластинчатого шелушения пальцев конечностей), аortoартериитом (аневризма/дилатация, стенозы, окклюзия или истончение стенки аорты, ее главных ветвей или легочных артерий, асимметрия пульса на конечностях, разница систолического АД на правой и левой конечности > 10 мм рт. ст., грубые шумы, определяемые при аускультации над сонными, подключичными, бедренными артериями, брюшной аортой, развитие стойкого повышения АД > 95-го перцентиля по росту), дерматомиозитом (гелиотропная сыпь, симптом Готтрона, древовидное ливедо, поверхностные эрозии, глубокие язвы кожи, атрофия, телеангиэктазии и склероз, изменения ногтевого ложа, кардинальный, миопатический синдромы, кальциноз мягких тканей, артралгии, положительные ан-

ти-Jo-1-антитела (гистидил-тРНК-синтетаза), повышение уровня КФК или альдолазы в сыворотке крови, морфологическое подтверждение мышечного воспаления). Также в круг дифференциальной диагностики был взят первичный антифосфолипидный синдром (не были выявлены антитела к кардиолипину IgG или IgM изотипов, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину I IgG и/или IgM изотип, волчаночный антикоагулянт в плазме крови).

Медицинские вмешательства

В отделении было назначено лечение: антибактериальный препарат сульбактам 1,0 г 3 р/сут, антацидные препараты, пульс-терапия метилпреднизолоном 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. Далее 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

На фоне лечения отмечалась положительная динамика, общее состояние пациента улучшилось, нормализовались лабораторные показатели. Лечебные мероприятия проведены в срок в соответствии со стандартами и клиническими рекомендациями по лечению в полном объеме.

Прогноз

При своевременном начале лечения возможно достижение стойкой и длительной ремиссии. Однако при неэффективности лечения могут развиваться тяжелые состояния, угрожающие жизни пациента, а также развитие инфекционного процесса на фоне лечения иммунодепрессантами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные клинические случаи демонстрируют трудности диагностики УП. Клиника УП была полиморфной и зависела прежде всего от преимущественного поражения периферических сосудов или висцеральных сосудов и течения процесса. В дебюте заболевания отмечались общие симптомы, а через несколько месяцев появлялись типичные его проявления без определенной последовательности с различными вариантами их сочетания. Клинический случай 1 характеризуется тяжелым рецидивирующим течением с проявлениями кожного синдрома, системных поражений: повышение АД, болевого абдоминального синдрома, неврологических нарушений, миалгии, мышечной слабости. Решение о применении ГИБП ритуксимаб позволило добиться перехода заболевания в ремиссию и снижения до минимальных поддерживающих доз гормональных препаратов.

Клинический случай 2 представляет интерес, так как была продемонстрирована ранняя диагностика заболевания и своевременно начатое лечение. Основное зна-

чение в диагностике узелкового полиартериита принадлежит детальному обследованию пациента с выявлением патогномоничных симптомов и тщательному дифференциальному диагнозу с микроскопическим полиангиитом, гранулематозом Вегенера, аллергическим гранулематозным ангиитом (синдром Чарга — Стросса), болезнью Кавасаки, системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит), антифосфолипидным синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика узелкового полиартериита — это сложная задача, особенно у детей раннего возраста. При узелковом полиартериите инвазия воспалительных клеток гранулоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками происходит во все слои стенки сосуда, что приводит к фибриноидному некрозу и фиброзу стенки сосуда. На этом фоне возникают микроаневризмы и узелковидные образования, в сосудах среднего диаметра наблюдается некротическое воспаление, что является типичным гистологическим проявлением узелкового полиартериита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- David J., Rücklova K., Urbanova V., Dolezalova P. Case Report: Unexpected Benefit of Echocardiography in Childhood Polyarteritis Nodosa. *Klin. Padiatr.* 2019; 231(2): 96–98. DOI: 10.1055/a-0802-8950
- Захарова Е.В., Макарова Т.А., Леонова Е.С., Столяревич Е.С., Воробьева О.А. Трудности диагностики системных васкулитов с вовлечением средних и крупных сосудов и поражением почек: обзор литературы и описание трех случаев. *Нефрология и диализ.* 2020; 22(1): 108–130. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-108-130
Zakharova E.V., Makarova T.A., Leonova E.S., Stolyarevich E.S., Vorobyova O.A. Diagnostics of kidney damage in the medium and large vessels vasculitis — review and presentation of three cases. *Nephrology and Dialysis.* 2020; 22(1): 108–130 (In Russ.). DOI: 10.28996/2618-9801-2020-1-108-130
- Brogan P.A., Arch B., Hickey H., Anton J., Iglesias E., Baillam E., Mahmood K., Cleary G., Moraitis E., Papadopoulou C., Beresford M.W., Riley P., Demir S., Ozen S., Culeddu G., Hughes D.A., Dolezalova P., Hampson L.V., Whitehead J., Jayne D., Ruperto N., Tudur-Smith C., Eleftheriou D. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for Remission Induction in Childhood Polyarteritis Nodosa: An Open-Label, Randomized, Bayesian Noninferiority Trial. *Arthritis. Rheumatol.* 2021; 73(9): 1673–1682. DOI: 10.1002/art.41730
- Головач И.Ю., Егудина Е.Д. Гастроинтестинальные проявления системных васкулитов: спектр клинических симптомов, диагностика и лечение. *Гастроэнтерология.* 2019; 53(4): 291–304. DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182405
Golovach I.Yu., Yehudina Ye.D. Gastrointestinal manifestations of systemic vasculitis: a spectrum of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Gastroenterologia.* 2019; 53(4): 291–304 (In Russ.). DOI: 10.22141/2308-2097.53.4.2019.182405
- Sönmez H.E., Armağan B., Ayan G., Barut K., Batu E.D., Erden A., Uğurlu S., Bilginer Y., Kasapçopur Ö., Karadağ Ö., Bilgen S.A., Özdoğan H., Ozen S. Polyarteritis nodosa: lessons from 25 years of experience. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2019; 37 Suppl 117(2): 52–56.
- Shumy F., Anam A.M., Chowdhury M.A.J. Spontaneous bilateral perirenal and splenic haematoma in childhood onset polyarteritis nodosa. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018: bcr2018225762. DOI: 10.1136/bcr-2018-225762
- Синяченко О.В., Помазан Д.В., Ермолаева М.В., Верзилов С.Н. Поражение опорно-двигательного аппарата при узелковом полиартериите. *Trauma.* 2020; 21(1): 96–101. DOI: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197804
Syniachenko O.V., Pomazan D.V., Yermolaieva M.V., Verzilov S.M. The lesion of the musculoskeletal system in polyarteritis nodosa. *Trauma.* 2021; 21(1): 96–101 (In Russ.). DOI: 10.22141/1608-1706.1.21.2020.197804
- Ruperto N., Ozen S., Pistorio A., Dolezalova P., Brogan P., Cabral D.A., Cuttica R., Khubchandani R., Lovell D.J., O’Neil K.M., Quartier P., Ravelli A., Iusan S.M., Filocamo G., Magalhães C.S., Unsal E., Oliveira S., Bracaglia C., Bagga A., Stanevicha V., Manzoni S.M., Pratsidou P., Lepore L., Espada G., Kone-Paut I., Zulian F., Barone P., Bircan Z., Maldonado Mdel R., Russo R., Vilca I., Tullus K., Cimaz R., Horneff G., Anton J., Garay S., Nielsen S., Barbano G., Martini A.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 790–797. DOI: 10.1136/ard.2009.116624
- Ozen S., Pistorio A., Iusan S.M., Bakaloglu A., Herlin T., Brik R., Buoncompagni A., Lazar C., Bilge I., Uziel Y., Rigante D., Cantarini L., Hilario M.O., Silva C.A., Alegria M., Norambuena X., Belot A., Berkun Y., Estrella A.I., Olivieri A.N., Alpigiani M.G., Rumba I., Sztajnbock F., Tambic-Bukovac L., Breda L., Al-Mayouf S., Mihaylova D., Chasnyk V., Sengler C., Klein-Gitelman M., Djeddi D., Nuno L., Pruunsild C., Brunner J., Kondi A., Pagava K., Pederzoli S., Martini A., Ruperto N.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69(5): 798–806. DOI: 10.1136/ard.2009.116657
- Ganhão S., Loureiro G.B., Oliveira D.R., Dos-Reis-Maia R., Aguiar F., Quental R., Moura C., Barreira J.L., Rodrigues M., Brito I. Two cases of ADA2 deficiency presenting as childhood polyarteritis nodosa: novel ADA2 variant, atypical CNS manifestations, and literature review. *Clin. Rheumatol.* 2020; 39(12): 3853–3860. DOI: 10.1007/s10067-020-05210-4
- He Q., Shu J., Chen F., Zhen X.F. Analysis of the Clinical Characteristics and Follow-up Study of Children with Cutaneous Polyarteritis Nodosa. *Curr. Neurovasc. Res.* 2019; 16(3): 208–214. DOI: 10.2174/1567202616666190618112705
- Kasap Cuceoglu M., Sener S., Batu E.D., Kaya Akca U., Demir S., Sag E., Atalay E., Balık Z., Basaran O., Bilginer Y., Ozen S. Systematic review of childhood-onset polyarteritis nodosa and DADA2. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2021; 51(3): 559–564. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.009
- Гусева, Г.Р. Клинический случай нетипичного течения системного васкулита. *Справочник врача общей практики.* 2019; 10: 62–73. DOI: 10.33920/med-10-1910-08

- Guseva G. R. A clinical case of an atypical course of systemic vasculitis. *Spravochnik Vrachov Obshchei Praktiki*. 2019; 10: 62–73 (In Russ.). DOI: 10.33920/med-10-1910-08
14. Lee J.S., Kim J.G., Lee S. Clinical presentations and long term prognosis of childhood onset polyarteritis nodosa in single centre of Korea. *Sci. Rep.* 2021; 11(1): 8393. DOI: 10.1038/s41598-021-87718-6
15. Tekgöz N., Aydın F., Kurt T., Sezer M., Tekin Z., Karagöl C., Çakar N., Acar B. Clinical features and outcomes of childhood polyarteritis nodosa: A single referral center experience. *Mod. Rheumatol.* 2021; 31(6): 1142–1147. DOI: 10.1080/14397595.2021.1886892
16. Bhattarai D., Banday A.Z., Nori H., Gupta A. Mycophenolate mofetil in the treatment of childhood systemic polyarteritis nodosa. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(2): e248477. DOI: 10.1136/bcr-2021-248477
17. Huang Z., Li T., Nigrovic P.A., Lee P.Y. Polyarteritis nodosa and deficiency of adenosine deaminase 2 — Shared genealogy, generations apart. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108411. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108411
18. Муравьев Ю.В., Раденска-Лоповок С.Г., Лебедева В.В., Аламанкина С.Ю. Узелковый полиартериит — непредвиденная пограничная парадоксальная неблагоприятная реакция у больной ревматоидным артритом, получавшей тофацитиниб. *Современная ревматология*. 2019; 13(3): 142–143. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-142-143
- Muraviev Yu.V., Radenska-Lopovok S.G., Lebedeva V.V., Alamankina S.Yu. Polyarteritis nodosa is an unforeseen borderline paradoxical adverse reaction in a female patient with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(3): 142–143 (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-142-143

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.

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Триль Виктория Евгеньевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Victoriya E. Tril — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics №2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5711-5579>

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.

Natalia V. Saveleva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatrics № 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9091-8584>

Устюжанина Диана Всеволодовна — ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Diana V. Ustuzhanina — Clinical Resident, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3580-5816>

Писоцкая Юлия Васильевна — ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Juliya V. Pisotskaya — Resident, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0674-7194>

Богачева Софья Максимовна — ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Sofiya M. Bogacheva — Resident, Department of Pediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1033-0519>



ВАКУУМНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

В.В. Федюшкин^{1,3}, А.Г. Барышев^{2,3}, С.Н. Пятаков^{3,4}, С.Е. Гуменюк³, О.А. Алуханян³, В.М. Бенсман³

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края

ул. Кирпичная, д. 55а, станица Динская, 353204, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, 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 больница № 4 г. Сочи» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. Туапсинская, 1, г. Сочи, 354057, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. После радикальных хирургических вмешательств по поводу флегмон, абсцессов, некротизирующей инфекции часто образуются обширные раневые дефекты, требующие индивидуального подхода в скорейшем их закрытии методами пластической хирургии. Оптимальным в закрытии таких ран является заживление по типу первичного натяжения с использованием дополнительных методов вакуумной терапии. **Описание клинических случаев.** Статья содержит три клинических примера пациентов с острыми гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей различных локализаций, объема и уровня поражения, в комплексном лечении которых применялась вакуумная терапия. Показано, что оперативное вмешательство при острых гнойно-некротических заболеваниях должно быть выполнено незамедлительно, также очень важны ранние реконструктивные кожно- и костнопластические операции, направленные на закрытие послеоперационных раневых дефектов. **Заключение.** В продемонстрированных клинических примерах удалось с помощью применения вакуумной терапии добиться купирования гнойного процесса и заживления ран по типу первичного натяжения во всех случаях, что, несомненно, обеспечивает медико-социальную реабилитацию таких пациентов. Важно отметить, что вакуумное дренирование не является самостоятельным методом, а является одним из важных компонентов в комплексном активном хирургическом лечении гнойных ран.

Ключевые слова: флегмона, анаэробная инфекция, метод активного хирургического лечения ран, вакуумная терапия, вакуумная дерматензия, тканевая дистракция, гнойно-некротические заболевания мягких тканей, нагноение гематомы, эпителиальный копчиковый ход

Для цитирования: Федюшкин В.В., Барышев А.Г., Пятаков С.Н., Гуменюк С.Е., Алуханян О.А., Бенсман В.М. Вакуумная терапия в комплексном лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(2): 102–115. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-102-115>

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Информированное согласие: от всех пациентов получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания для клинического случая № 1–29.12.2021 г., дата подписания для клинического случая № 2–07.01.2022 г., дата подписания для клинического случая № 3–18.01.2022 г.).

Вклад авторов: Федюшкин В.В., Барышев А.Г., Пятаков С.Н., Гуменюк С.Е., Алуханян О.А., Бенсман В.М. — разработка концепции и дизайна исследования; Федюшкин В.В., Барышев А.Г. — сбор данных, ведение пациентов; Барышев А.Г., Пятаков С.Н., Гуменюк С.Е., Алуханян О.А., Бенсман В.М. — анализ и интерпретация результатов; Федюшкин В.В., Гуменюк С.Е. — обзор литературы; Федюшкин В.В., Гуменюк С.Е. — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Барышев А.Г., Пятаков С.Н., Алуханян О.А., Бенсман В.М. — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **Корреспондирующий автор:** Федюшкин Владимир Владимирович; e-mail: vladimirkbb1@mail.ru; ул. Кирпичная, д. 55а, станица Динская, 353204, Россия

Получена: 26.01.2022/ **Получена после доработки:** 20.01.2023/ **Принята к публикации:** 01.03.2023

VACUUM THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PURULENT-NECROTIC DISEASES OF SOFT TISSUES: CLINICAL CASES

Vladimir V. Fedyushkin^{1,3}, Alexander G. Baryshev^{2,3}, Stanislav N. Pyatakov^{3,4}, Sergey E. Gumenyuk³, Ovik A. Alukhanyan³, Vladimir M. Bensman³

¹Dinskaya Central District Hospital, Kirpichnaya str., 55a, Dinskaya stanitsa, Krasnodar Krai, 353204, Russia

²Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Pervogo Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

³Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

⁴Sochi City Clinical Hospital No. 1, Tuapsinskaya str., 1, Sochi, 354057, Russia

ABSTRACT

Background. Radical surgeries for phlegmons, abscesses, necrotizing infection are often followed by extensive wounds which require an individual approach to their rapid closure by means of plastic surgery methods. In such a case, the optimal wound therapy is primary healing with the use of vacuum therapy. **Cases description.** The study involved three clinical trials of patients with acute purulent-necrotic diseases of soft tissues of various localizations, volumes and grades, for which vacuum therapy was used as a part of complex therapy. Surgical interventions are proved to be urgently performed in acute purulent-necrotic diseases. Early reconstructive skin and bone plastic surgery aimed at closing post-operative wound defects is also very important. **Conclusion.** In the demonstrated clinical cases, the purulent process was stopped and wound therapy was performed by means of primary healing, which undoubtedly ensures medical and social rehabilitation of such patients. Notably, vacuum drainage is not an independent method, but an important component in the complex active surgical treatment of purulent wounds.

Keywords: phlegmon, anaerobic infection, active surgical wound treatment, vacuum therapy, vacuum dermatension, tissue distraction, purulent-necrotic diseases of soft tissues, hematoma suppuration, pilonidal cyst

For citation: Fedyushkin V.V., Baryshev A.G., Pyatakov S.N., Gumenyuk S.E., Alukhanyan O.A., Bensman V.M. Vacuum Therapy in Complex Treatment of Purulent-Necrotic Diseases of Soft Tissues: Clinical Cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(2): 102–115 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-2-102-115>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors declare that no sponsorship was received for this study.

Informed consent. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study to publish a description of the clinical case and photographic materials in the medical journal, including its electronic version (the date of signing for clinical case No. 1 is 29.12.2021, for clinical case No. 2 — 07.01.2022, for clinical case No. 3 — 18.01.2022).

Author contributions. Fedyushkin V.V., Baryshev A.G., Pyatakov S.N., Gumenyuk S.E., Alukhanyan O.A., Bensman V.M. — concept statement and contribution to the scientific layout; Fedyushkin V.V., Baryshev A.G. — data collection, patient management; Baryshev A.G., Pyatakov S.N., Gumenyuk S.E., Alukhanyan O.A., Bensman V.M. — analysis and interpretation of results; Fedyushkin V.V., Gumenyuk S.E. — literature review; Fedyushkin V.V., Gumenyuk S.E. — drafting of the manuscript and preparing its final version; Baryshev A.G., Pyatakov S.N., Alukhanyan O.A., Bensman V.M. — critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assume responsibility for all aspects of the work, which implies proper study and resolution of issues related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **Corresponding author:** Vladimir V. Fedyushkin; e-mail: vladimirkbl@mail.ru; Kirpichnaya str., 55a, Dinskaya stanitsa, Krasnodar Krai, 353204, Russia

Received: 26.01.2022/ **Received after revision:** 20.01.2023/ **Accepted:** 01.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается постоянный рост агрессивности нозокомиальной флоры. Хирургическая инфекция в стационарах проявляется тяжелым течением и часто не поддается стандартным методам лечения. Все это приводит к постоянному росту осложнений гнойно-некротических заболеваний и неблагоприятным исходам [1–4]. После радикальных хирургических вмешательств по поводу флегмон, абсцессов, некротизирующей инфекции часто образуются обширные раневые дефекты, требующие индивидуального подхода в скорейшем их закрытии методами пластической хирургии. Оптимальным в закрытии таких ран является заживление по типу первичного натяжения [5–8], в противном случае прогрессирующий раневой процесс может приводить не только к неудовлетворительным косметическим результатам, но и завершаться инвалидизацией пациента [9–12]. Очень часто

у истощенных инфекцией пациентов отмечаются негативные изменения иммунологического статуса, микробная и медикаментозная аллергизация, что также повышает риск негативного исхода лечения [13, 14].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент К., дата рождения 05.10.1979 г., поступил в хирургическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК) в экстренном порядке 03.12.2021 года с жалобами на сильные боли, отек и гиперемию в правой ягодичной области и правом бедре, повышение температуры тела до 39 °С.

Анамнез заболевания. Со слов пациента, за 5–7 дней до госпитализации, находясь в состоянии алкогольного

опьянения, упал на ягодичную область с высоты собственного роста. Какие-либо жалобы в первый день не отмечал. За медицинской помощью не обращался. На вторые сутки после падения отметил появление болезненности в правой ягодичной области, повышение температуры тела. За помощью также не обращался, со слов делал самостоятельно компрессы с мазью «Бадяга». 03.12.21, когда боли приняли нестерпимый характер, температура тела поднялась до 39 °С и не сбивалась приемом жаропонижающих, а покраснение в области ягодицы и бедра приняло бордовый характер, обратился в экстренный приемный покой ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК. Госпитализирован в отделение анестезиологии и реанимации (АРО) для проведения интенсивной терапии, подготовки пациента к экстренному оперативному вмешательству.

Анамнез жизни. Уроженец Динского района Краснодарского края, рос и развивался нормально. На момент госпитализации не работает. Женат, имеет 3 детей. Проживает в благоустроенном доме.

Аллергологический анамнез: со слов пациента лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

Наследственный анамнез: со слов пациента не отрицается.

Физикальная диагностика

Правильного телосложения, нормального питания. Сознание не нарушено, во времени и пространстве ориентирована правильно. Кожные покровы бледные, сухие, частота дыхательных движений 21 в минуту, артериальное давление (АД) — 110/70 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 94 удара в минуту. Язык сухой, обложен серым налетом, живот не напряжен, безболезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не пальпируются. Шумы кишечной перистальтики выслушиваются. Мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, симптом

поколачивания отрицательный. Пальцевое исследование прямой кишки — на перчатке кал обычного цвета. Газы отходят.

Локальный статус: Правая ягодичная область, область правого бедра выражено отечны, гиперемированы. Пальпация значительно болезненна. Отмечается крепитация в правой ягодичной области.

Предварительный диагноз

На основании жалоб пациента, анамнеза клинической картины заболевания и данных осмотра выставлен диагноз — обширная флегмона правой ягодичной области, правого бедра, правой подколенной области.

Временная шкала

Хронология течения болезни, ключевые события и прогноз представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены сразу по прибытии пациента в условиях приемного отделения ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК)

Общий анализ крови (указаны значения, отличающиеся от нормы; референтные значения указаны в скобках): гемоглобин — 106 г/л (норма 110–152 г/л), эритроциты — $3,27 \times 10^{12}/л$ (норма $(3,7-4,7) \times 10^{12}/л$), лейкоциты — $19,7 \times 10^9/л$ (норма $(4-10) \times 10^9/л$), лимфоциты — 18,7% (норма 19–40%), нейтрофилы — 76,3% (норма 45–72%), моноциты — 19,1% (норма 2–11%).

Общий анализ мочи: в пределах референтных значений.

Биохимический анализ крови: амилаза, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, глюкоза (венозная), общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин в пределах референтных значений.

Кровь на МОР (микрореакция преципитации) — отрицательна, антитела к вирусу гепатита В отрицательны, к вирусу гепатита С положительные.

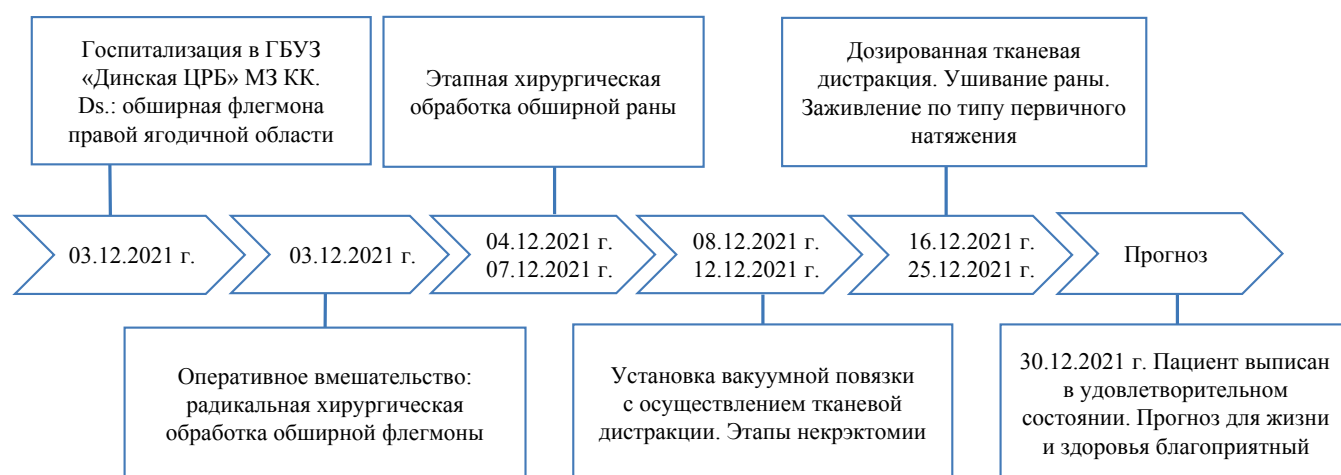


Рис. 1. Хронология развития болезни у пациента К.: ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращения: ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Дs — диагноз.

Fig. 1. Patient K.: course of disease, key events and prognosis.

Note: schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК — Dinskaya Central District Hospital, Дs — diagnosis.

Инструментальные исследования (выполнены в течение двух часов с момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК)

Ультразвуковое исследование мягких тканей правой ягодичной области, области правого бедра, подколенной области: Заключение: УЗ (ультразвуковые) признаки жидкостных скоплений неоднородной структуры в области правой ягодичной области, правого бедра по задней и латеральной поверхности, вплоть до подколенной области с пузырьками газа. Выраженный отек подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) данных областей, ягодичных мышц и мышц бедра. В структуре ягодичных мышц пузырьки газа.

Рентгенография правого бедра и области правого тазобедренного сустава: Данных за структурные изменения не получено. Переломов, деструкции костей не обнаружено.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей: Данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не получено.

Консультации специалистов

Пациент перед экстренным оперативным вмешательством был осмотрен врачом-терапевтом. Противопоказаний для проведения оперативного вмешательства не выявлено.

Клинический диагноз

Обширная анаэробная флегмона правой ягодичной области, области правого тазобедренного сустава, правого бедра.

Дифференциальная диагностика

Классические клинические признаки гнойно-некротических заболеваний мягких тканей не вызвали сомнений в плане постановки диагноза и поэтому не требовали проведения дополнительной дифференциальной диагностики, в частности с клостридиальной анаэробной инфекцией.

Медицинские вмешательства

В условиях реанимационного отделения проводилась комплексная интенсивная терапия, включающая антикоагулянтную, антибактериальную терапию, коррекцию кислотно-щелочного состояния крови, гемодинамических нарушений. Через час с момента установления диагноза в экстренном порядке выполнено оперативное лечение в объеме хирургической обработки обширной анаэробной флегмоны правой ягодичной области, правого бедра, правой подколенной области (рисунки 2, 3 А, Б).

В дальнейшем, учитывая объем и характер поражения, пациенту выполнялись этапные хирургические обработки и перевязки под наркозом, после перехода раневого процесса во вторую фазу использовалась вакуумная терапия (рис. 4) и выполнение операций, направленных на скорейшее закрытие раневого дефекта.

В данном случае был применен способ закрытия обширных раневых дефектов мягких тканей с применением вакуумной дерматензии и дозированной тканевой дистракции (патент РФ № 2751813). Всего выполнено семь хирургических обработок раны, пять из которых сопровождалось применением вакуумной терапии.

Интраоперационно

Под эндотрахеальным наркозом (ЭТН) в положении пациента на левом боку произведен разрез в ягодичной об-

ласти с переходом на латеральную поверхность правого бедра вплоть до правой подколенной области. Выделилось небольшое количество газа и около 300 мл гнойного экссудата. Взяты посевы раневого экссудата на флору и чувствительность к антибиотикам. Произведена радикальная хирургическая обработка обширной анаэробной флегмоны с иссечением всех некротизированных и инфильтрированных тканей. Все гнойные затеки дренированы и санированы. При ревизии участки большой и малой ягодичных мышц нежизнеспособны (пропитаны гноем с пузырьками газа, не реагируют на раздражение коагулятором). Произведена резекция большой и малой ягодичных мышц в пределах здоровых тканей (рис. 5). Рана обильно промыта перекисью водорода и водным раствором хлоргексидина. Рыхло тампонируется салфетками с мазью «Левомеколь».

В последующем пациенту ежедневно выполнялись перевязки с этапными некрэктомиями в условиях операционной. При переходе раны во вторую фазу раневого процесса была наложена вакуумная повязка на 3 суток в непрерывном режиме с разрежением 125 мм рт. ст. На очередной обработке отмечена положительная динамика: появление грануляций, отсутствие обильного отделяемого из раны, жизнеспособность ткани. Далее хирургические обработки выполнялись



Рис. 2. Хирургическая обработка обширной флегмоны у пациента К.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Patient K.: surgical treatment of extensive phlegmon.
Note: photo taken by the authors.



Рис. 3. А, Б — объем радикальной хирургической обработки у пациента К.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 3. Patient K.: volume of radical surgical treatment (A, B).

Note: photos taken by the authors.



Рис. 4. Функционирующая вакуумная повязка у пациента К.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Patient K.: functioning vacuum dressing.

Note: photo taken by the authors.



Рис. 5. Участок резецированной нежизнеспособной большой ягодичной мышцы у пациента К.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Patient K.: section of resected devitalized gluteus maximus muscle.

Note: photo taken by the authors.

с одновременным закрытием раневого дефекта. В данном случае был применен способ закрытия обширных раневых дефектов мягких тканей с применением вакуумной дерматензии и дозированной тканевой дистракции (рис. 6 А, Б).

В результате удалось добиться полного закрытия раневого дефекта с последующим заживлением по типу первичного натяжения (рис. 7).

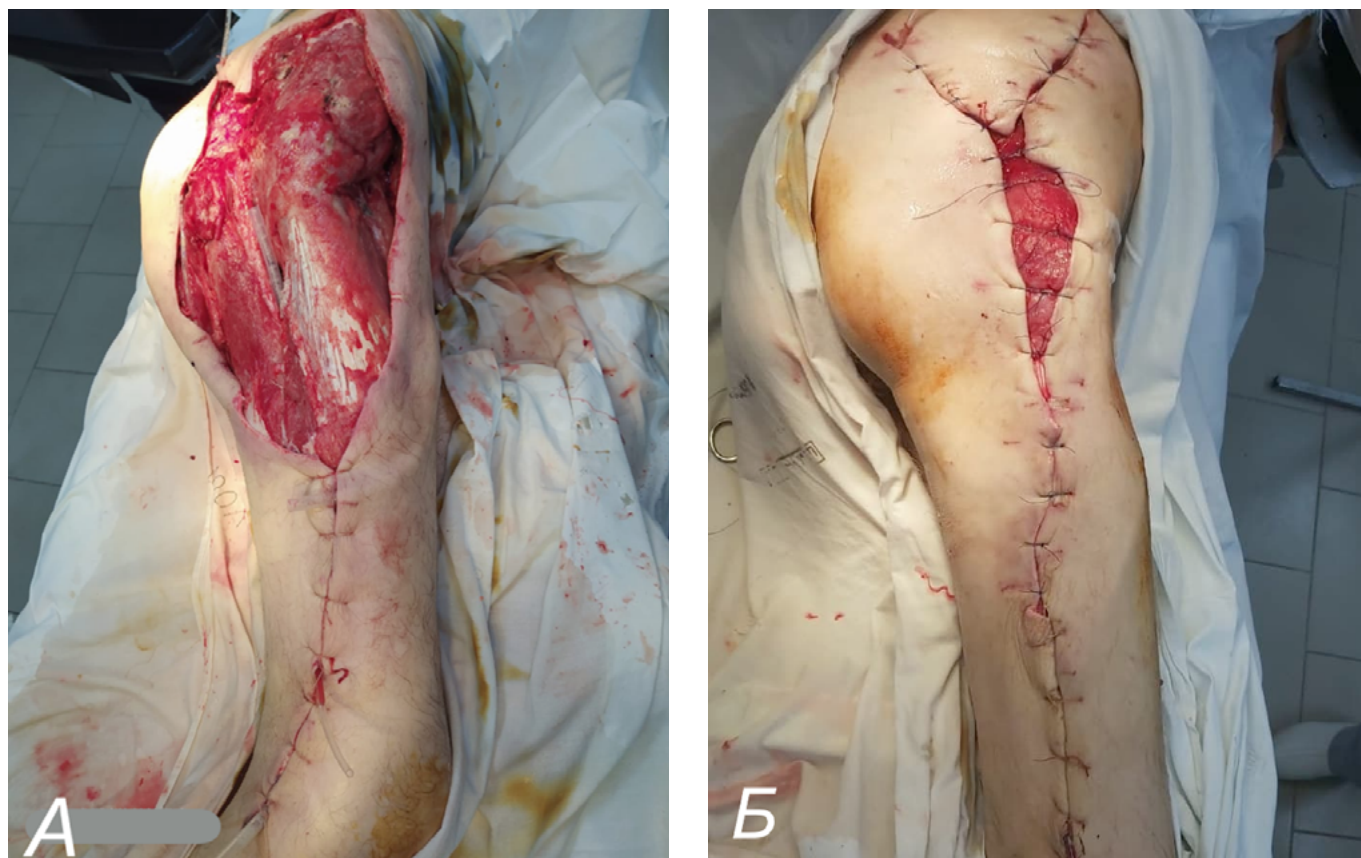


Рис. 6. А, Б — вид на этапах закрытия раневого дефекта у пациента К.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 6. Patient K.: view at stages of wound closure (A, Б).

Note: photos taken by the authors.

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на 27-е сутки после операции на амбулаторное наблюдение у хирурга по месту жительства. При посеве отделяемого на флору выявлен рост золотистого стафилококка и бактерий рода *Bacteroides*, что подтверждает неклостридиальный анаэробный характер процесса.

Прогноз

Прогноз для жизни и здоровья благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациент Ч., дата рождения 24.03.1967 г., поступил в хирургическое отделение ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК в экстренном порядке 21.12.2021 года с жалобами на сильные боли в области культи правой голени, повышение температуры тела до 38,5 °С, отек и гиперемию в данной области.

Анамнез заболевания. Со слов пациента и согласно медицинской документации, оперирован в объеме тромбэктомии из поверхностной, глубокой бедренных, подколенной, берцовых артерий правой нижней конечности (15.10.2021 г.), непрямой эмболтромбэктомии из подколенной, берцовой артерий, резекции аневризмы под-

ленной артерии, четырех футлярных фасциотомий правой нижней конечности, непрямой тромбэмболэктомии из правой заднебольшеберцовой артерии. 09.11.2021 г. выполнена ампутация правой нижней конечности на уровне средней трети голени. Со слов пациента, через три недели после оперативного лечения упал дома при вставании с кровати на культю голени, отметил появление геморрагического отделяемого в области послеоперационного рубца. Самостоятельно наложил повязку с антисептиком, за медицинской помощью не обращался. После падения отметил появление болей в культе, которые со временем приняли нестерпимый распирающий характер, позже отметил повышение температуры тела, в области травмы открылся свищ с гнойным отделяемым. Обратился в экстренный приемный покой ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК. Госпитализирован в хирургическое отделение для подготовки пациента к экстренному оперативному вмешательству.

Анамнез жизни. Уроженец Динского района Краснодарского края, рос и развивался нормально. На момент госпитализации не работает. Женат, имеет 2 детей. Проживает в благоустроенном доме.

Аллергологический анамнез: со слов пациента лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

Наследственный анамнез: со слов пациента неотягощен.



Рис. 7. Полное закрытие раневого дефекта у пациента К.
Примечание: фотография выполнена авторами.
Fig. 7. Patient K.: complete wound closure.
Note: photo taken by the authors.

Физикальная диагностика

Правильного телосложения, нормального питания. Сознание не нарушено, во времени и пространстве ориентирован правильно. Кожные покровы бледные, сухие, частота дыхательных движений 17 в минуту, АД — 130/80 мм рт. ст., ЧСС — 84 удара в минуту. Язык сухой, обложен серым налетом, живот мягкий, не напряжен, безболезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: Культи правой голени на уровне средней трети отечная, гиперемирована, болезненная при пальпации. В средней трети послеоперационного рубца свищ с гнойным отделяемым (рис. 8 А, Б).

Предварительный диагноз

На основании жалоб пациента, анамнеза клинической картины заболевания и данных осмотра выставлен диагноз — нагноившаяся гематома культи правого бедра, осложненная флегмоной.

Временная шкала

Хронология течения болезни, ключевые события и прогноз представлены на рисунке 9.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены сразу по прибытии пациента в условиях приемного отделения ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК)

Общий анализ крови (указаны значения, отличающиеся от нормы; референтные значения указаны в скобках): лейкоциты — $13,7 \times 10^9/\text{л}$ (норма $(4-10) \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты — 18,5% (норма 19–40%), нейтрофилы — 76,5% (норма 45–72%), моноциты — 19,2% (норма 2–11%).

Общий анализ мочи: все показатели в пределах референтных значений.

Биохимический анализ крови: креатинин 145,5 (норма 53–115). Амилаза, мочевины, АСТ, АЛТ, глюкоза (венозная), общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин в пределах референтных значений.

Кровь на МОР — отрицательна, антитела к вирусу гепатита В и С отрицательны.

Инструментальные исследования (выполнены в течение двух часов с момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК)

Ультразвуковое исследование мягких тканей правой голени: УЗ-признаки жидкостного скопления в средней трети послеоперационного рубца культи правой голени 4×6 см.

Рентгенография культи правой голени: данных за деструктивные изменения не получено. Культи правой голени на уровне средней трети.

УЗИ вен и артерий нижних конечностей: данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не получено. Артерии голени и бедра проходимы на всем протяжении.

Фистулография: на фистулограмме контрастируется полость $4-6$ см в мягких тканях. Достоверной связи с костью не получено.

Консультации специалистов

Пациент перед экстренным оперативным вмешательством был осмотрен терапевтом. Противопоказаний для проведения оперативного вмешательства не выявлено.

Клинический диагноз

Аневризма правой поверхностной бедренной артерии, тромбоз. Состояние после тромбэктомии из поверхностной, глубокой бедренных, подколенной, берцовых артерий правой нижней конечности, непрямого эмболтромбэктомии из подколенной, берцовой артерий, резекции аневризмы подколенной артерии, четырех футлярной фасциотомии правой нижней конечности, непрямого тромбэмболэктомии из правой заднебольшеберцовой артерии (15.10.2021 г.). Состояние после ампутации правой нижней конечности на уровне средней трети голени (09.11.2021 г.). Нагноившаяся гематома культи правой голени. Флегмона культи правой голени.

Медицинские вмешательства

В условиях хирургического отделения проведена подготовка пациента к оперативному вмешательству. Через час с момента установления диагноза в экстренном порядке выполнено оперативное лечение в объеме хирургической

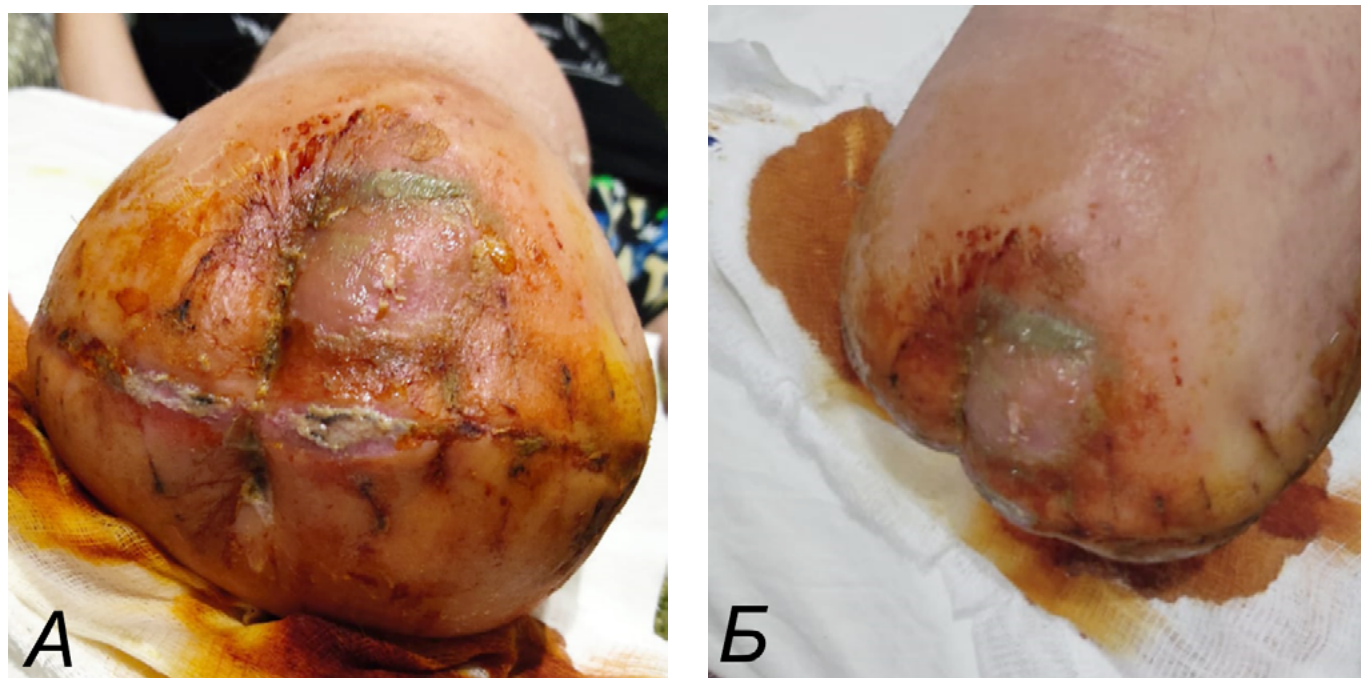


Рис. 8. А, Б — общий вид культи правой голени у пациента Ч. при поступлении в приемное отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 8. Patient Ch.: А, Б — stump of the right lower leg (general view), upon entry into Admission Department of Dinskaya Central District Hospital.

Note: photos taken by the authors.

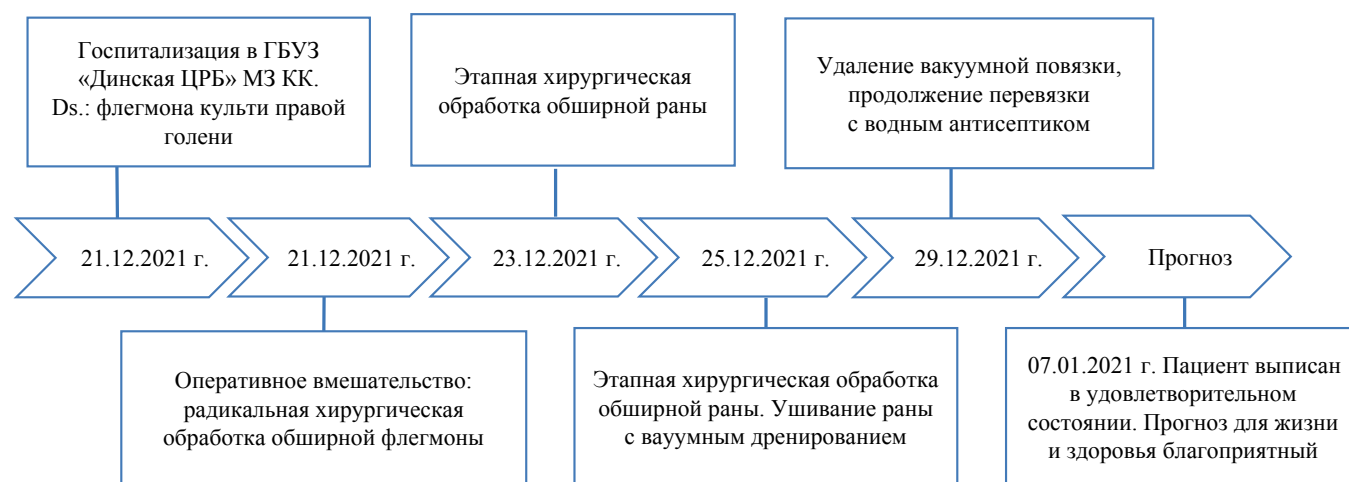


Рис. 9. Хронология развития болезни у пациента Ч.: ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращения: ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; DS — диагноз.

Fig. 9. Patient Ch.: course of disease, key events and prognosis.

Note: schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК — Dinskaya Central District Hospital, DS — diagnosis.

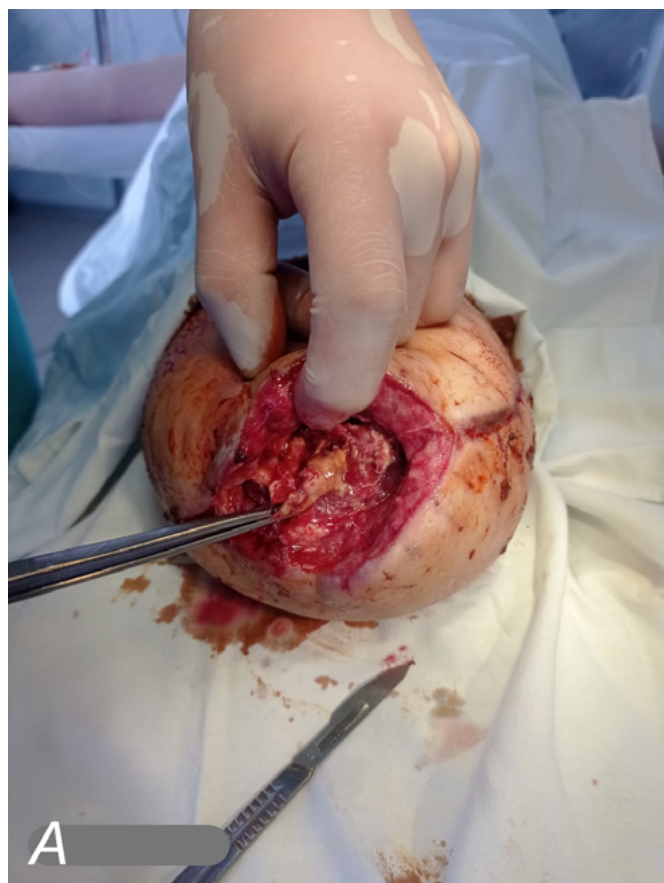


Рис. 10. А, Б — некрэктомия (резекция некротизированного участка икроножной мышцы) у пациента Ч.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 10. Patient Ch.: necrectomy (resection of necrotizing area of gastrocnemius muscle) (А, Б).

Note: photos taken by the authors.

обработки нагноившейся гематомы культи правой голени (рис. 10 А, Б).

В дальнейшем выполнялись перевязки, после перехода раневого процесса во вторую фазу произведено ушивание раны широкозахватными отдельными редкими узловыми швами и вакуумное дренирование по предложенной методике (рис. 11).

Интраоперационно

Под спинномозговой анестезией (СМА) в положении пациента на спине разрезом 10 см с иссечением старого рубца произведена хирургическая обработка нагноившейся гематомы культи правой голени. Все инфицированные и некротизированные ткани удалены. При ревизии раны отмечена нежизнеспособность участка икроножной мышцы правой голени на протяжении 5×3 см. Мышца резецирована в пределах здоровых тканей. Рана обильно промыта перекисью водорода и водным раствором хлоргексидина. Рыхло тампонирована салфетками с мазью «Левомеколь».

В последующем рана велась с перевязками с мазью на полиэтиленгликолевой основе (ПЭГ) («Левомеколь»). После перехода раны во вторую фазу раневого процесса произведено ее ушивание широкозахватными отдельными редкими узловыми швами и вакуумное дренирование по предложенной методике. Вакуумная повязка была установлена

на 4 суток в непрерывном режиме с разрежением 125 мм рт. ст. После снятия вакуумной повязки было отмечено регресс отека, отсутствие отделяемого из раны между швов, отсутствие признаков воспаления и некрозов (рис. 12).

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент в удовлетворительном состоянии выписан на одиннадцатые сутки после операции на амбулаторное наблюдение у хирурга по месту жительства. Заживление раны по типу первичного натяжения (рис. 13).

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

Информация о пациенте

Пациентка В., дата рождения 07.10.1960 г., 04.01.2022 обратилась в экстренный приемный покой ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК года с жалобами на наличие обширной зоны некроза в левой подмышечной области, передней грудной стенки слева, левой молочной железы.

Анамнез заболевания. Со слов пациентки и согласно медицинской документации, 20.12.21 упала на левый локоть с высоты собственного роста, почувствовала сильные боли в области левого плеча. Обратилась в травмпункт, где была наложена повязка «Дезо» и предложена госпи-



Рис. 11. А, Б — вакуумное дренирование ушной раны у пациента Ч.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 11. Patient Ch.: vacuum drainage of sutured wound (A, B).

Note: photos taken by the authors.



Рис. 12. Вид культи сразу после снятия вакуумной повязки у пациента Ч.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 12. Patient Ch.: stump immediately after removing vacuum dressing.

Note: photo taken by the authors.



Рис. 13. Заживление раны по типу первичного натяжения у пациента Ч.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 13. Patient Ch.: primary healing.

Note: photo taken by the authors.

тализация для экстренного хирургического лечения по поводу перелома левой плечевой кости. От госпитализации пациентка категорически отказалась, что отметила в медицинской документации, обязалась в ближайшее время обратиться в стационар. Две недели не снимала повязку, почувствовала нестерпимые боли в левой подмышечной области, области левой молочной железы, самостоятельно сняла повязку, отметила наличие некротической раны.

Анамнез жизни. Уроженка Динского района Краснодарского края, росла и развивалась нормально. На момент госпитализации не работает. Замужем, двое детей. Проживает в благоустроенном доме.

Аллергологический анамнез: со слов, пациентка лекарственной и бытовой аллергии не отмечает.

Наследственный анамнез: со слов пациентки неотягощен.

Физикальная диагностика

Правильного телосложения, повышенного питания. Сознание не нарушено, во времени и пространстве ориентирована правильно. Кожные покровы обычной окраски, частота дыхательных движений 18 в минуту, артериальное давление — 130/80 мм рт. ст., ЧСС — 76 ударов в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом, живот не напряжен,



Рис. 14. Общий вид раны при поступлении (обширный некроз кожи подмышечной области слева, передней грудной стенки слева, левой молочной железы) у пациентки В. *Примечание: фотография выполнена авторами.*

Fig. 14. Patient V.: general view of the wound upon entry (extensive necrosis of left axillary region, left anterior chest wall, left breast).

Note: photo taken by the authors.

безболезненный во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезенка не пальпируются. Шумы кишечной перистальтики выслушиваются. Физиологические отправления в норме.

Локальный статус: В области левой подмышечной области, передней грудной стенки слева, левой молочной железы обширный некроз кожи 25×10 см, отделяемое из-под некроза скудное гнойное, пальпация данной области болезненна. Отмечается инфильтрация мягких тканей по краям раны (рис. 14).

Предварительный диагноз

На основании жалоб пациента, анамнеза клинической картины заболевания и данных осмотра выставлен диагноз — обширная некротическая рана левой подмышечной области, передней грудной стенки слева, левой молочной железы.

Временная шкала

Хронология течения болезни, ключевые события и прогноз у пациентки В. представлены на рисунке 15.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены сразу по прибытии пациента в условиях приемного отделения ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК)

Общий анализ крови: в пределах референтных значений.

Общий анализ мочи: в пределах референтных значений.

Биохимический анализ крови: креатинин, амилаза, мочевины, АСТ, АЛТ, глюкоза (венозная), общий белок, альбумин, общий и прямой билирубин в пределах референтных значений.

Кровь на МОР — отрицательна, антитела к вирусу гепатита В и С отрицательны.

Инструментальные исследования (выполнены в течение двух часов с момента госпитализации и приведены в порядке их выполнения в ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК)

Ультразвуковое исследование мягких тканей подмышечной области слева, передней грудной стенки слева, левой молочной железы: УЗ-инфильтрация мягких тканей по краям раны. Жидкостных скоплений не выявлено.

УЗИ вен и артерий верхних и нижних конечностей: Данных за тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей не получено. Данных за тромбоз вен верхних конечностей не выявлено.

Рентгенография органов грудной клетки: Данных за очаговые и инфильтрированные изменения в легких не выявлено. Данных за перелом ребер, пневмоторакс, гидроторакс не получено. Легкие расправлены.

Рентгенография левой плечевой кости в двух проекциях: отмечается перелом левой плечевой кости в средней трети со смещением.

Консультации специалистов

Пациентка перед оперативным вмешательством была осмотрена терапевтом. Противопоказаний для проведения оперативного вмешательства не выявлено.

Осмотр травматолога: Стабилизирующее травматологическое вмешательство после купирования гнойного процесса.

Клинический диагноз

Обширная декубитальная язва левой подмышечной области, передней грудной стенки слева, левой молочной железы. Перелом левой плечевой кости.



Рис. 15. Хронология развития болезни у пациентки В.: ключевые события и прогноз.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращения: ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК — государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; DS — диагноз.

Fig. 15. Patient V.: course of disease, key events and prognosis.

Note: schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: ГБУЗ «Динская ЦРБ» МЗ КК — Dinskaya Central District Hospital, DS — diagnosis.

Медицинские вмешательства

В условиях хирургического отделения проведена подготовка пациентки к оперативному вмешательству. Выполнено оперативное лечение в объеме хирургической обработки обширной декубитальной язвы левой подмышечной области, левой молочной железы, передней грудной стенки слева. В дальнейшем рана велась полужакрытым способом, путем наложения вакуумной повязки, с одновременным осуществлением дозированной тканевой дистракции с целью более быстрого закрытия обширного раневого дефекта.

Интраоперационно

Под внутривенной анестезией в положении пациента на правом боку произведена хирургическая обработка декубитальной язвы левой подмышечной области, левой

молочной железы, передней грудной стенки слева. Все инфильтрированные и некротизированные ткани удалены. Рана обильно промыта водными растворами антисептиков. Вакуумная повязка по предложенной методике (патент РФ № 2 751 813) в непрерывном режиме с разрежением 125 мм рт. ст. Смена вакуумной повязки производилась один раз в трое суток, одновременно осуществлялась дозированная тканевая дистракция, до полного сопоставления противоположных краев раны (рис. 16 А, Б).

Всего потребовалось 3 смены вакуумных повязок.

Динамика и исходы

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка в удовлетворительном состоянии на четырнадцатые сутки после операции переведена в травматологи-



Рис. 16. Полное сопоставление противоположных краев раны у пациентки В.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 16. Patient V.: precise approximation of wound edges.

Note: photos taken by the authors.

ческое отделение для дальнейшего лечения. Заживление раны по типу первичного натяжения. По результатам посева выделен рост золотистого стафилококка.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный.

ОБСУЖДЕНИЕ

Лечение гнойных ран под вакуумной повязкой, или VAC-терапия (vacuum-assisted closure therapy), является одним из современных методов лечения ран, который имеет несколько преимуществ: это сокращение времени заживления раны, поскольку VAC-терапия создает благоприятные условия для естественного заживления тканей за счет улучшения микроциркуляции; снижение риска инфицирования, так как обеспечивается плотное прилегание повязки к коже и создается вакуум, ускоряющий эвакуацию из раны отделяемого и бактерий; уменьшение болевых ощущений за счет снижения натяжения лигатур; улучшение качества жизни пациента за счет более быстрой медико-социальной реабилитации с хоро-

шим функциональным и косметическим эффектом. В целом VAC-терапия является эффективным и безопасным методом лечения гнойных ран, который имеет несколько преимуществ по сравнению с традиционными методами лечения [15–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В продемонстрированных клинических примерах удалось с помощью применения вакуумной терапии добиться купирования гнойного процесса и заживления ран по типу первичного натяжения во всех случаях. Это, несомненно, улучшает дальнейшее качество жизни пациентов и реабилитационный потенциал. Вакуумная терапия в настоящее время является одним из наиболее эффективных и перспективных способов в лечении гнойно-некротических заболеваний мягких тканей и раневой инфекции в целом. Важно отметить, что вакуумная терапия не является самостоятельным методом лечения и должна действовать только в комплексе со всеми другими позициями метода активного хирургического лечения гнойных ран.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Barrigah-Benissan K., Ory J., Sotto A., Salipante F., Lavigne J.P., Loubet P. Antiseptic Agents for Chronic Wounds: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(3): 350. DOI: 10.3390/antibiotics11030350
- Kollef M.H., Torres A., Shorr A.F., Martin-Loeches I., Micek S.T. Nosocomial Infection. *Crit. Care Med.* 2021; 49(2): 169–187. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004783
- Agarwal P., Kukrele R., Sharma D. Vacuum assisted closure (VAC)/negative pressure wound therapy (NPWT) for difficult wounds: A review. *J. Clin. Orthop. Trauma*. 2019; 10(5): 845–848. DOI: 10.1016/j.jcot.2019.06.015
- Байтингер В.Ф., Селянинов К.В., Курочкина О.С. и др. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. *Эволюция технологии закрытия обширных и глубоких мягкотканых дефектов тела человека*. 2018; 1(64): 5–14 DOI: 10.17223/1814147/64/01
- Baytinger V.F., Selyaninov K.V., Kurochkina O.S., Kamolov F.F., Baytinger A.V., Sukhinin T.Yu. Evolution of technologies for closure of vast and deep soft-tissue defects of human body. *Evolutsiya Tekhnologii Zakrytiya Obshirnykh i Glubokikh Myagkotkanykh Defektov Tela Cheloveka*. 2018; 1(64): 5–14 (In Russ.). DOI: 10.17223/1814147/64/01
- Willy C., Agarwal A., Andersen C.A., Santis G., Gabriel A., Grauhan O., Guerra O.M., Lipsky B.A., Malas M.B., Mathiesen L.L., Singh D.P., Reddy V.S. Closed incision negative pressure therapy: international multidisciplinary consensus recommendations. *Int. Wound. J.* 2017; 14(2): 385–398. DOI: 10.1111/iwj.12612
- Богданов С.Б., Марченко Д.Н., Поляков А.В., Каракулев А.В., Богданова Ю.А. Инновационная медицина Кубани. *Новые пути применения вакуумной терапии в медицине ожоговых травм*. 2020; 1: 36–40. DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-36-40
- Bogdanov S.B., Marchenko D.N., Polyakov A.V., Karakulev A.V., Bogdanova Yu.A. Novel ways of vacuum therapy application in burn injury medicine. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020; (1): 36–40 (In Russ.). DOI: 10.35401/2500-0268-2020-17-1-36-40
- Tong X., Lu J., Zhang W., Wang S., Huang R., Zhang X., Huang J., Zhu Y., Xiao S., Ji S., Xia Z. Efficacy and safety of external tissue expansion technique in the treatment of soft tissue defects: a systematic review and meta-analysis of outcomes and complication rates. *Burns Trauma*. 2022; 10: tkac045. DOI: 10.1093/burnst/tkac045
- Lei Y., Liu L., Du S.H., Zong Z.W., Zhang L.Y., Guo Q.S. The use of a skin-stretching device combined with vacuum sealing drainage for closure of a large skin defect: a case report. *J. Med. Case. Rep.* 2018; 12(1): 264. DOI: 10.1186/s13256-018-1779-8
- Kolimi P., Narala S., Nyavanandi D., Youssef A.A.A., Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells*. 2022; 11(15): 2439. DOI: 10.3390/cells11152439
- Normandin S., Safran T., Winocour S., Chu C.K., Vorstenbosch J., Murphy A.M., Davison P.G. Negative Pressure Wound Therapy: Mechanism of Action and Clinical Applications. *Semin. Plast. Surg.* 2021; 35(3): 164–170. DOI: 10.1055/s-0041-1731792
- Оболенский В.Н. Современные методы лечения хронических ран. *Медицинский Совет*. 2016; 10: 148–154. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154
- Obolenskiy V.N. Modern treatment methods of the chronic wounds. *Medical Council*. 2016; 10: 148–154 (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-148-154
- Singh D., Chopra K., Sabino J., Brown E. Practical Things You Should Know about Wound Healing and Vacuum-Assisted Closure Management. *Plast. Reconstr. Surg.* 2020; 145(4): 839e–854e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006652
- Achten J., Parsons N.R., Bruce J., Petrou S., Tutton E., Willett K., Lamb S.E., Costa M.L. Protocol for a randomised controlled trial of standard wound management versus negative pressure wound therapy in the treatment of adult patients with an open fracture of the lower limb: UK Wound management of Lower Limb Fractures (UK WOLLF). *BMJ Open*. 2015; 5(9): e009087. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009087
- Karaaslan F., Erdem S., Mermerkaya M.U. Wound management with vacuum-assisted closure in postoperative infections after surgery for spinal stenosis. *Int. Med. Case. Rep. J.* 2014; 8: 7–11. DOI: 10.2147/IMCRJ.S76214
- Размахнин Е.В., Шангин В.А., Кудрявцева О.Г., Охлопков Д.Ю. Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(6): 153–156. DOI: 10.12737/article_5a0a8e0d-03dc42.56682733
- Razmakhnin E.V., Shagin V.A., Kudryavtseva O.G., Okhlopov D.Yu. Possibilities of vacuum-instillation therapy with dimexidum and betadine in the treatment of purulent wounds. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(6): 153–156 (In Russ.). DOI: 10.12737/article_5a0a8e0d-03dc42.56682733
- Xing D., Yang Z., Cao C., Dong Z., Wei J., Zheng X., Li W. A modified negative pressure wound therapy for the treatment of refractory wounds: A preliminary study. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(28): e21148. DOI: 10.1097/MD.00000000000021148
- Liu Z., Dumville J.C., Hinchliffe R.J., Cullum N., Game F., Stubbs N., Sweeting M., Peinemann F. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 10(10): CD010318. DOI: 10.1002/14651858.CD010318.pub3
- Brennfleck F.W., Linsenmeier L., Junger H.H.G., Schmidt K.M., Werner J.M., Woehl D., Zeman F., Mutzbauer I., Hutchinson J.A., Geissler E.K., Schlitt H.J., Brunner S.M. Negative pressure wound therapy (NPWT) on closed incisions to prevent surgical site infection in high-risk patients in hepatopancreatobiliary surgery: study protocol for a randomized controlled trial-the NP-SSI trial. *Trials*. 2020; 21(1): 918. DOI: 10.1186/s13063-020-04831-z
- Iheozor-Ejiofor Z., Newton K., Dumville J.C., Costa M.L., Norman G., Bruce J. Negative pressure wound therapy for open traumatic wounds. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 7(7): CD012522. DOI: 10.1002/14651858.CD012522.pub2

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Федюшкин Владимир Владимирович — врач-хирург государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Динская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; аспирант кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Vladimir V. Fedyushkin — Surgeon, Dinskaya Central District Hospital; Postgraduate Student, Surgery Department No. 1, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8629-9127>

Барышев Александр Геннадьевич — доктор медицинских наук, доцент; заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; заведующий кафедрой хирургии № 1 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Alexander G. Baryshev — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Deputy Chief Physician for Surgery, Ochapovsky Regional Clinical Hospital No.1, Scientific Research Institute; Head of Surgery Department No. 1, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6735-3877>

Пятаков Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент; заместитель главного врача государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 4 г. Сочи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Stanislav N. Pyatakov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Deputy Chief Physician, Sochi City Hospital No. 4; Assoc. Prof. of Surgery Department No. 1, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Гуменюк Сергей Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой хирургических болезней; декан педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Sergey E. Gumenyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of Department of Surgical Diseases, Dean of Pediatric Faculty, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

Алуханян Овик Арменович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ovik A. Alukhanyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>

Бенсман Владимир Михайлович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Vladimir M. Bensman — Dr. Sci. (Med.), Prof., General Surgery Department, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7203-0047>



К 70-летию со дня рождения ИЛЬИ МИХАЙЛОВИЧА БЫКОВА

To the 70th anniversary of ILIA MIKHAILOVICH BYKOV

В марте 2023 года исполняется 70 лет со дня рождения декана стоматологического факультета, заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, отличника здравоохранения Российской Федерации, заслуженного работника здравоохранения Кубани, заслуженного деятеля науки Кубани, доктора медицинских наук, профессора Ильи Михайловича Быкова.

Профессор И. М. Быков в 1971 году поступил в Кубанский медицинский институт имени Красной Армии, в 1977-м — в очную аспирантуру на кафедре биохимии, после окончания которой продолжил свой путь в науке и преподавательской деятельности в должности ассистента, доцента, профессора, а с 2004 года — заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии.

В 1982 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Действие отечественных препаратов пепсина на секреторную функцию желудка в норме и при патологии». В 2001 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Биохимическая оценка гастроэнтерологических ферментных препаратов и выделенных из них биологически активных пептидов». Его научные исследования направлены на решение важных проблем, связанных с разработкой диагностических алгоритмов и внедрением скрининговых программ, направленных на выявление патологических изменений пищеварительных процессов и дисбаланса в регуляции окислительного метаболизма в организме, а также поиск новых эффективных способов медикаментозной и нутриционной коррек-

ции выявленных нарушений. Социально-экономический эффект от внедрения разработок связан с повышением эффективности диагностических процедур и своевременным назначением соответствующей терапии.

И. М. Быков заслужил широкое общественное признание в России и за рубежом, результаты его работы регулярно цитируются в монографиях, статьях и научных трудах отечественных и зарубежных ученых. Им издано 8 монографий, 40 учебных и учебно-методических пособий, опубликовано свыше 500 научных трудов, он является соавтором 12 патентов на изобретения и 3 открытий. Под руководством И. М. Быкова создана научная междисциплинарная школа, занимающаяся фундаментальными исследованиями по биологической химии, а также организована лаборатория, оснащенная современным оборудованием, на котором выполняется ряд научно-исследовательских работ, в том числе по государственным заданиям Министерства здравоохранения Российской Федерации и в рамках грантовых конкурсов. Полученные научные факты имеют большое теоретическое и практическое значение, способствуя совершенствованию научно-исследовательского и образовательного процессов на кафедрах биохимического профиля медицинских вузов Российской Федерации. Под руководством И. М. Быкова выполнено 7 докторских и 31 кандидатская диссертация, в настоящее время ведется подготовка 3 докторантов, 9 аспирантов и соискателей ученых степеней. Ученики И. М. Быкова также являются научными руководителями докторских и кандидатских диссертаций, что является отражением преемственности трех поколений исследователей и их воспитанников.

Илью Михайловича отличает активная жизненная позиция, он успешно сочетает многогранную научно-педагогическую деятельность с руководящей работой декана стоматологического факультета, принимает участие в работе ЦПК и ЦМС Кубанского государственного медицинского университета, входит в редакционный совет и редколлегия журналов «Кубанский научный медицинский вестник» (г. Краснодар), «Вестник РУДН. Серия Медицина» (г. Москва), «Инновационная медицина Кубани» (г. Краснодар), «Стоматология. Эстетика. Инновации» (г. Минск), «Интегративная стоматология и челюстно-лицевая хирургия» (г. Ташкент), с 2009 года является председателем диссертационного совета 21.2.014.02 при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (по специальностям «биохимия», «патологическая физиология» и «стоматология»), председателем общества биохимиков Южного федерального округа. Проводит экспертизу научных работ и исследований по грантам Российского научного фонда.

За высокие трудовые достижения И. М. Быков награжден грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, грамотами Кубанского государственного медицинского университета, грамотами Департамента науки и образования Краснодарского края, Почетной грамотой администрации Краснодарского края, Благодарностью губернатора Краснодарского края, Почетной грамотой Законодательного собрания Краснодарского края, медалью «За заслуги перед стоматологией I и II степени». В 2018 году Указом Президента Российской Федерации И. М. Быкову было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки Российской Федерации. За значительный вклад в развитие фундаментальных основ медицинской науки, успешное

внедрение и использование научных разработок и их результатов в высокотехнологичном производстве, создание научной межотраслевой школы и успешную подготовку научных кадров высшей квалификации в 2022 году награжден администрацией г. Краснодара памятной медалью «За заслуги». За выдающийся вклад в развитие медицины, медицинской науки, образования и здравоохранения Республики Беларусь в 2022 году И. М. Быкову было присвоено звание «Почетный доктор» Белорусского государственного медицинского университета.

Илья Михайлович — не только признанный ученый, мудрый руководитель, опытный учитель и наставник, но и замечательный, добрый, отзывчивый Человек, Человек широкой души и большого сердца. Его высокий профессионализм, неиссякаемая энергия, креативность, доброжелательность и справедливость снискали ему любовь и уважение обучающихся и коллег.

Коллектив Кубанского государственного медицинского университета, редакция журнала «Кубанский научный медицинский вестник», коллеги, ученики, сотрудники тепло поздравляют Илью Михайловича с 70-летием, искренне желают ему крепкого здоровья, сил и энергии для реализации творческих планов, достижения новых научных успехов.

*Ректорат и администрация
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
Редакция журнала
«Кубанский научный медицинский вестник»
Коллектив кафедры фундаментальной и клинической
биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России*

