

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
30
Vol.

№ 5, 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, № 5, 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, No 5, 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 (биоestatистик)

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-Петербург-

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

Дурново Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Директор Института стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Нижний Новгород, Россия) [Стоматология];

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];

Маявская 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];

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,

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) [Дерматовенерология; 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) [Хирургия]

Профилактическая медицина

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 об-

разования «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];

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);

Фридхельм 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» (Кальяри, Сардиния, Италия);

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

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

респираторной системы «Humanitas» (Роттердам-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);

Червенак 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 «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения]

Клиническая медицина

Абдулкеримов Хийр 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» Ми-

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

нистерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Онкология, лучевая терапия];

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

ведущий 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 кли-

нической 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 науч-

ный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» (Москва, Россия) [Сердечно-сосудистая хирургия];

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры 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];

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]

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];

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:	17.10.2023

AIM AND SCOPE

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. (Biol.), 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, Kuban 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];

Evgenia A. Durnovo — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University (Nizhny Novgorod, Russia) [Dentistry];

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];

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

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];

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];

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];

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];

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. Dureshter — 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];

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

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];

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 October 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОР

- Локшин В. Н., Купенко И. И., Боровиков И. О., Булгакова В. П., Кравцова Е. И.,
Бирюкова М. И., Боровикова О. И., Никогда Ю. В. Хронический эндометрит и infertility —
исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ) 15

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Колесникова Е. В., Жаров А. В., Пенжоян М. А., Дуплеева Д. И. Иммунопатогенез
и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишая вульвы:
проспективное когортное исследование 41
- Окорокова Т. О., Крючкова О. Н. Модель логистической регрессии для прогнозирования
неэффективности двойной антигипертензивной терапии: проспективное сравнительное
нерандомизированное клиническое исследование 54

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Княжев И. С., Караулова Л. В., Резцов О. В., Спицин А. П. Эконометрическая прогностическая
модель оценки функционального состояния организма студентов во время экзаменационной сессии:
одномоментное экспериментальное поисковое исследование 64
- Лаврукова О. С., Казакова Е. Л., Поляков А. Ю. Посмертные изменения тканей и динамика их
импедансометрических показателей: доклиническое экспериментальное исследование 77

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Сердюков А. Г., Мартыненко В. В., Хан В. Р., Дьяченко Т. С., Воронков А. А., Редько А. Н.
Возможности совершенствования оценки кадровой ситуации в участковой педиатрической службе:
ретроспективное аналитическое описательное исследование 87

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Постников М. А., Головачев А. М., Чигарина С. Е., Кудряшов Д. Н., Захарова И. А., Буракшаев С. А.
Клинико-диагностический подход при лечении хронического периодонтита в молярах нижней челюсти:
Клинические случаи 100
- Томчик Н. В., Лашковская Т. А., Кизелевич А. И., Матвейчик А. И. Острый коронарный синдром
как современная проблема детской кардиологии. Исходы и прогноз: клинический случай 113

CONTENTS

REVIEWS

- Vyacheslav N. Lokshin, Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov, Vera P. Bulgakova, Elena I. Kravtsova, Maria I. Biryukova, Olga I. Borovikova, Julia V. Nikogda.** Chronic endometritis and infertility — *in vitro* fertilization outcomes: systematic review and meta-analysis 15

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

- Ekaterina V. Kolesnikova, Alexander V. Zharov, Milena A. Penzhoyan, Daria I. Dupleeva.** Immune pathogenesis and immune therapy of a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study 41
- Tatyana O. Okorokova, Olga N. Kryuchkova.** Logistic regression model for predicting failure of dual antihypertensive therapy: a prospective comparative non-randomized clinical trial 54

BIOMEDICAL SCIENCES

- Ilya S. Knyazhev, Larisa V. Karaulova, Oleg V. Reztsov, Anatoly P. Spitsin.** Econometric predictive model for assessing the functional state of students during the examination period: a cross-sectional exploratory pilot study 64
- Olga S. Lavrukova, Elena L. Kazakova, Aleksey Yu. Polyakov.** Postmortem tissue changes and dynamics of their impedance parameters: a preclinical experimental study 77

PREVENTIVE MEDICINE

- Anatoly G. Serdyukov, Viktoria V. Martynenko, Vladimir R. Khan, Tamara S. Dyachenko, Aleksey A. Voronkov, Andrey N. Redko.** Opportunities for improving personnel situation assessment in community pediatric services: a retrospective analytical descriptive study 87

CLINICAL CASES

- Mikhail A. Postnikov, Alexey M. Golovachev, Svetlana E. Chigarina, Dmitry N. Kudryashov, Irina A. Zakharova, Stanislav A. Burakshaev.** Clinical diagnostic approach in the treatment of chronic periodontitis in mandibular molars: Clinical cases 100
- Natal'ya V. Tomchik, Tat'yana A. Lashkovskaya, Alitsiya I. Kizilevich, Aliaksandr I. Matveichyk.** Acute coronary syndrome as a current issue of pediatric cardiology. Outcomes and prognosis: Clinical case 113

Хронический эндометрит и инфертильность — исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ)

В.Н. Локшин¹, И.И. Куценко², И.О. Боровиков², В.П. Булгакова², Е.И. Кравцова², М.И. Бирюкова²,
О.И. Боровикова², Ю.В. Никогда²

¹ Товарищество с ограниченной ответственностью «Международный клинический центр репродуктологии “Persona”», ул. Утепова, д. 32а, г. Алматы, 050000, Республика Казахстан

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. Актуальность проблемы связана с высокой распространенностью хронического эндометрита, его ролью в женской инфертильности, неудачах имплантации при проведении процедур вспомогательных репродуктивных технологий и привычном невынашивании беременности, а также отсутствии единой стратегии в диагностике и лечении данной патологии. Этот систематический обзор с метаанализом посвящен оценке влияния хронического эндометрита и его терапии на исход экстракорпорального оплодотворения. Также был проведен анализ влияния хронического эндометрита различных степеней тяжести на исходы вспомогательных репродуктивных технологий. **Цель исследования** — анализ влияния хронического эндометрита различной степени тяжести и его лечения на исходы экстракорпорального оплодотворения. **Методы.** С помощью поисковых систем PubMed, Medline, Scopus, Embase, ELibrary, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Международного реестра клинических испытаний Всемирной организации здравоохранения, национальной библиографической базы данных научного цитирования был проведен систематический литературный поиск за последние 12 лет статей, отвечающих следующим критериям: рандомизированное контролируемое исследование влияния хронического эндометрита различной степени тяжести на фертильность и способы его лечения. Рассчитаны показатели: частота продолжающейся беременности/рождаемости, частота клинической беременности и частота выкидышей. Включено в общей сложности 4145 пациентов (из десяти исследований). Метаанализ выполнялся с помощью прикладных программ Stata 11.0 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Оценка степени неоднородности: считалась низкой при $I^2 < 30\%$, умеренной — $30-50\%$, высокой — $>50\%$. **Результаты.** Женщины с хроническим эндометритом имели более низкую частоту продолжающейся беременности/рождаемости (OR 1,97; $p = 0,02$) и частоту клинической беременности (OR 2,28; $p = 0,002$) по сравнению с женщинами без него. Излечение хронического эндометрита увеличило частоту продолжающейся беременности/рождаемости (OR 5,33; $p < 0,0001$) и частоту клинической беременности (OR 3,64; $p = 0,0001$). Результаты экстракорпорального оплодотворения были сопоставимы между женщинами после терапии хронического эндометрита и женщинами без него (частота продолжающейся беременности/рождаемости, частота клинической беременности и частота выкидышей: $p = ns$). Женщины с тяжелой степенью хронического эндометрита имели более низкую частоту продолжающейся беременности/рождаемости (OR 0,43; $p = 0,003$) и частоту клинической беременности (OR 0,40; $p = 0,0007$). Легкая степень хронического эндометрита не демонстрировала существенного влияния на исходы экстракорпорального оплодотворения (частота продолжающейся беременности/рождаемости, частота клинической беременности и частота выкидышей: $p = ns$). **Заключение.** Проведенный метаанализ показал, что хронический эндометрит значительно снижает частоту продолжающейся беременности/рождаемости и частоту клинической беременности у инфертильных женщин, проходящих процедуру экстракорпорального оплодотворения. Важно отметить, что антибактериальная терапия таких пациенток способствует улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий, сопоставимых с результатами пациенток без хронического эндометрита. Негативное влияние этой патологии на имплантационные свойства эндометрия наиболее часто проявляется при ее тяжелом течении, тогда как легкая форма практически не влияет на успех экстракорпорального оплодотворения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит, бесплодие, повторные неудачи имплантации, экстракорпоральное оплодотворение, плазматические клетки, иммуногистохимия, гистероскопия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Локшин В.Н., Куценко И.И., Боровиков И.О., Булгакова В.П., Кравцова Е.И., Бирюкова М.И., Боровикова О.И., Никогда Ю.В. Хронический эндометрит и инфертильность — исходы экстракорпорального оплодотворения (систематический обзор и метаанализ). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 15–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Куценко И.И. является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, представленные в исследовании, являются результатом анализа уже существующей научной литературы, которая общедоступна и находится в открытом доступе. Ознакомиться с исходными данными можно через список литературы, представленный в конце данной публикации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

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 № 19 от 20.09.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: В. Н. Локшин, И. И. Куценко, И. О. Боровиков, В. П. Булгакова, Е. И. Кравцова, М. И. Бирюкова, О. И. Боровикова, Ю. В. Никогда — разработка концепции и дизайна исследования; И. О. Боровиков, Е. И. Кравцова, — сбор данных; В. Н. Локшин, И. И. Куценко, И. О. Боровиков, М. И. Бирюкова, О. И. Боровикова, Ю. В. Никогда — анализ и интерпретация результатов; И. О. Боровиков, Е. И. Кравцова, М. И. Бирюкова, О. И. Боровикова — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. О. Боровиков, Е. И. Кравцова, Ю. В. Никогда — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В. Н. Локшин, И. И. Куценко, В. П. Булгакова, М. И. Бирюкова, О. И. Боровикова — 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:** Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 15.12.2022 / Получена после доработки: 27.07.2023 / Принята к публикации: 01.09.2023

Chronic endometritis and infertility — *in vitro* fertilization outcomes: systematic review and meta-analysis

Vyacheslav N. Lokshin¹, Irina I. Kutsenko², Igor O. Borovikov², Vera P. Bulgakova², Elena I. Kravtsova², Maria I. Biryukova², Olga I. Borovikova², Julia V. Nikogda²

¹ “Persona” International Clinical Center for Reproductive Medicine, Utepova str., 32a Almaty, 050000, Republic of Kazakhstan

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

³ Progress Plus, Centrum clinic, Gogolya str., 40, Belorechensk, 352630, Russia

ABSTRACT

Background. The relevance of the problem is related to the high prevalence of chronic endometritis (CE); its role in female infertility, implantation failures during assisted reproductive technology procedures, and recurrent miscarriage; as well as the lack of a unified strategy in the diagnosis and treatment of this pathology. The present systematic review with a meta-analysis focuses on evaluating the impact of CE and its therapy on the outcome of *in vitro* fertilization. In addition, the effect of CE of various severity on the outcomes of assisted reproductive technologies is analyzed. **Objective.** To analyze the effect of CE of varying severity and its treatment on the outcomes of *in vitro* fertilization. **Methods.** Using PubMed, Medline, Scopus, Embase, ELibrary, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), WHO International Clinical Trials Registry, and Russian Science Citation Index, a systematic search was conducted for articles published over the past 12 years that met the following criteria: randomized controlled trial examining the effect of CE of varying severity on fertility and ways to treat it. The following indicators were calculated: ongoing pregnancy/live birth, clinical pregnancy, and miscarriage rates. A total of 4145 patients (from ten studies) were included. A meta-analysis was performed using Stata 11.0 software (The Cochrane Collaboration, Oxford, UK). The heterogeneity was considered low at $I^2 < 30\%$, moderate at $30\text{--}50\%$, and high at $> 50\%$. **Results.** Women with CE exhibited lower ongoing pregnancy/live birth (OR 1.97; $p = 0.02$) and clinical pregnancy rates (OR 2.28; $p = 0.002$) as compared to women without it. CE treatment increased the ongoing pregnancy/live birth (OR 5.33; $p < 0.0001$) and clinical pregnancy rates (OR 3.64; $p = 0.0001$). *In vitro* fertilization outcomes were comparable in women treated for CE and women without CE (ongoing pregnancy/live birth rate, clinical pregnancy rate, and miscarriage rate: $p = \text{ns}$). Women with severe CE exhibited lower ongoing pregnancy/live birth (OR 0.43; $p = 0.003$) and clinical pregnancy rates (OR 0.40; $p = 0.0007$). Mild CE showed no significant effect on *in vitro* fertilization outcomes (ongoing pregnancy/live birth rate, clinical pregnancy rate, and miscarriage rate: $p = \text{ns}$). **Conclusion.** The conducted meta-analysis showed that CE significantly reduces the ongoing pregnancy/live birth and clinical pregnancy rates in infertile women undergoing *in vitro* fertilization. Noteworthy is that antimicrobial therapy in such patients improves the results of assisted reproductive technologies, which are comparable to those of patients without CE. The negative impact of this pathology on the implantation capacity of the endometrium is most often observed in the severe form, while its mild form has virtually no effect on the *in vitro* fertilization outcome.

KEYWORDS: Chronic endometritis; infertility; recurrent implantation failure; *in vitro* fertilization; plasma cells; immunohistochemistry; hysteroscopy

FOR CITATION: Lokshin V.N., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Bulgakova V.P., Kravtsova E.I., Biryukova M.I., Borovikova O.I., Nikogda Ju.V. Chronic endometritis and infertility — *in vitro* fertilization outcomes: systematic review and meta-analysis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 15–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-15-40>

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors (Prof. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.)) is an editorial board member of the *Kuban Scientific Medical Bulletin*. The authors are unaware of any other potential conflict of interest associated with this manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data presented in the study are the result of analyzing already existing scientific literature that is publicly available and in the public domain. To get acquainted with the original data, please refer to the list of references at the end of this publication.

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the Helsinki Declaration standards and is approved by the Independent Committee for Ethics (Minutes No. 19 as of September 20, 2021) of the Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: V.N. Lokshin, I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, V.P. Bulgakova, E.I. Kravtsova, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova, Ju.V. Nikogda — concept formulation and study design; I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova — data collection; V.N. Lokshin, I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova, Ju.V. Nikogda — analysis and interpretation of the obtained results; I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova — literature review and statistical analysis; I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova, Ju.V. Nikogda — drafting of the manuscript and preparation of its final version; V.N. Lokshin, I.I. Kutsenko, V.P. Bulgakova, M.I. Biryukova, O.I. Borovikova — 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:** Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 15.02.2022 / **Received after revision:** 27.07.2023 / **Accepted:** 01.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Прятое в настоящее время определение понятия «хронический эндометрит» (ХЭ) было дано в 2018 году I. Moreno, E. Cicinelli et al. — это хроническое воспалительное состояние эндометрия, вызванное его аномальным микробиомом [1]. В последние годы наблюдается все больший интерес к этой патологии, что в первую очередь связано с его предполагаемой ролью в бесплодии, привычной потере беременности и повторных неудачах имплантации (recurrent implantation failure — RIF) при проведении процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2–10]. Отмечено, что при этих состояниях распространенность ХЭ превышает 30% [11–14].

Имеются различные теории для объяснения связанных с ХЭ нарушений имплантационных свойств эндометрия [15–20]: активация локальных воспалительных процессов с измененной секрецией цитокинов и хемокинов [19, 21–25], аномальная лейкоцитарная инфильтрация, децидуализация и васкуляризация в слизистой оболочке полости матки [13, 19, 23, 24, 26, 27, 29, 30], измененная сократительная способность матки [16, 28]. Хотя данные теории, безусловно, отражают некоторые особенности патогенеза ХЭ, имеющиеся сейчас доказательства корреляции между этой патологией и дефектами имплантации часто основаны на данных исследований, не лишенных недостатков, таких как гетерогенная выборка и сомнительные критерии диагностики ХЭ [31, 32]. Поэтому научное сообщество по-прежнему разделено между исследователями, которые за, и теми, кто против признания того, что ХЭ является реальной причиной женского бесплодия.

Одним из наиболее часто задаваемых вопросов, касающихся ХЭ, является методология, используемая для его диагностики. Гистероскопия обладает достаточной чувствительностью, но сильно зависит от специалиста [33–35]. По этой причине текущим «золотым стандартом» для диагностики ХЭ является детекция плазматических клеток (ПК) в биоптатах эндометрия [36–38]. В то же время остается спорным вопрос о количестве ПК, необходимых для постановки диагноза ХЭ [38, 39].

В настоящем систематическом обзоре с метаанализом мы провели анализ научных и клинических исследований бесплодных женщин с повторными неудачами протокола

ЭКО — в частности, проведено исследование роли ХЭ в ухудшении исходов ЭКО, также дана оценка влиянию лечения ХЭ на исходы ЭКО, кроме того, мы проанализировали способность к нарушению имплантации в зависимости от различных степеней тяжести ХЭ (определяемой по инфильтрации плазматическими клетками).

Цель исследования — анализ влияния хронического эндометрита различной степени тяжести и его лечения на исходы экстракорпорального оплодотворения.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Систематический обзор с метаанализом был представлен в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [40].

Критерии приемлемости

Оценка исследований на соответствие критериям включения проводилась в три этапа: оценка заголовка, аннотации, полного текста статьи.

Критерии включения

Все исследования (экспериментальные и наблюдательные), оценивающие влияние хронического эндометрита на исход экстракорпорального оплодотворения.

Критерии исключения

Исследования, включающие пациенток с привычным невынашиванием; оценивающие показатели спонтанного зачатия у женщин с ХЭ; оценивающие другие типы воспаления эндометрия (острый, подострый или туберкулезный эндометрит).

Диагностические критерии

Хронический эндометрит определяли как наличие по меньшей мере одной стромальной плазматической клетки эндометрия во всем участке; метод оценки — иммуногистохимический (ИГХ) анализ для CD138⁺ (окрашивание — синдекан-1). Тяжелая степень ХЭ оценивалась как наличие ПК в ткани эндометрия в количестве ≥ 5 в поле зрения, легкая степень — 1–4 ПК в поле зрения (п/зр.).

Проводимые сравнения: 1) пациентки с ХЭ по сравнению с отсутствием ХЭ (с нормальной гистологией эндометрия); 2) пациентки с ХЭ (нелеченные или стойкие после антибиотикотерапии) по сравнению с леченым (после

антибиотикотерапии) ХЭ (биопсия эндометрия показала отсутствие ХЭ); 3) пациентки с леченым ХЭ (после антибиотикотерапии) по сравнению с отсутствием ХЭ (с нормальной гистологией эндометрия).

Также проводилось сравнение между пациентками с ХЭ, определяемое количеством ПК в ткани эндометрия ≥ 5 в поле зрения («тяжелая степень ХЭ») против 1–4 ПК («легкая степень»). Кроме того, подгруппу пациенток с 1–4 ПК сравнивали с пациентками без ХЭ.

Источники информации

Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск публикаций в электронных базах данных (PubMed, Medline, Scopus, Embase, ELibrary, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Международный реестр клинических испытаний ВОЗ, РИНЦ), опубликованных на всех языках в период с января 2010 по январь 2022 г.

Стратегия поиска

Поисковый запрос включал следующие слова: «chronic endometritis»; «infertility»; «endometrial plasma cells (EPC)»; «CD-138 endometrium»; «hysteroscopy»; «in vitro fertilization (IVF)»; «assisted reproductive technologies (ART)»; «embryo transfer»; «recurrent implantation failure (RIF)». В русскоязычных базах использовали слова для поиска: «хронический эндометрит»; «бесплодие»; «плазматические клетки эндометрия (ЭПК)»; «CD-138+»; «гистероскопия»; «экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)»; «вспомогательные репродуктивные технологии (BPT)»; «перенос эмбрионов»; «повторные неудачи имплантации».

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 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 «хронический эндометрит — исходы экстракорпорального оплодотворения»

первичными конечными точками метаанализа являлись показатели, включающие текущую беременность или живорождение (на пациентку — ЧПБ/ЧР), частоту клинических беременностей (на пациентку — ЧКБ), частоту выкидышей (на клиническую беременность — ЧВ). ЧПБ/ЧР («продолжающаяся беременность») — после 12 недель гестации; «живорождение» — рождение одного и более жизнеспособных детей; ЧКБ — наличие оплодотворенной яйцеклетки в полости матки при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) или других достоверных клинических признаках; ЧВ — потеря плода до 20-й недели беременности, выраженные в виде средних значений (M) $\pm$ стандартных отклонений (SD).

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 диагностических критериев постановки диагноза «Хронический эндометрит», методам его терапии и результатам лечения (биохимическая, клиническая беременность, рождаемость, частота выкидышей). Все исследователи независимо друг от друга оценивали риск систематической ошибки в каждом исследовании на основе рекомендаций, представленных в кохрейновском 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 Review Manager (Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020, Oxford, United Kingdom). Результаты исследования были выражены с использованием отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ); значения $p < 0,05$ признаны статистически значимыми.

Синтез результатов

Оценка степени неоднородности: считалась низкой при $I^2 < 30\%$, умеренной — $30\text{--}50\%$, высокой — $> 50\%$. $I^2 > 50\%$ указал на значительную гетерогенность между исследованиями и не позволил полагаться на комбинацию результатов исследования, поэтому для обобщения результатов эффектов использовали модель случайных эффектов. К метаанализу была применена модель случайных эффектов (метод DerSimonian & Laird) [41]. Анализ подгрупп и чувствительности применялся для изучения источников гетерогенности в исследованиях. Условием было следование рекомендациям Кохрейновского справочника по оценке предвзятости публикаций [42].

Риск предвзятости в отдельных исследованиях

Для оценки риска смещения РКИ использованы рекомендации, представленные в Кохрейновском справочнике по систематическим обзорам. Оценивались следующие

щие 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 «-».

Дополнительные анализы

Дополнительных анализов для данного исследования не было предусмотрено.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

Проводился поиск работ, опубликованных в период с января 2010 по январь 2022 г., соответствующих критериям включения. Схема поиска представлена на рисунке 1.

В ходе поиска, после удаления дублирующих публикаций, выявили 1905 релевантных исследований, из них отобрано 19 полнотекстовых статей, которые отвечали критериям приемлемости для данного метаанализа. После оценки полного текста в настоящий метаанализ было включено в общей сложности 10 англоязычных исследований [6, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 44–46]. Наиболее важные данные из 10 включенных в анализ РКИ приведены в таблице 1.

Характеристики исследований, включенных в метаанализ

Исследования включали в общей сложности 4145 пациенток. Все исследования были наблюдательными: пять проспективных [9, 18, 43, 44, 46], пять ретроспективных [6, 12, 14, 17, 45] и одно перекрестное [11].

В двух исследованиях сравнивали пациенток без хронического эндометрита, с вылеченным и рецидивирующим ХЭ [18, 46], в одном — сравнивали женщин с излеченным и рецидивирующим ХЭ [6], в двух — без ХЭ, с вылеченным ХЭ и пациенток с бесплодием, не исследованных на ХЭ [9, 17]. В трех исследованиях сравнивали пациенток с ХЭ и без него [43–45], в одном — женщин с ХЭ, без него и с вылеченным ХЭ [11]. Y. Li, S. Xu, et al. (2021) разделили пациенток на группы в зависимости от количества плазматических клеток (0, 1, 3, 4 и ≥ 5 в поле зрения) и сравнили исход беременности у женщин с $CD138^+ < 5$ и ≥ 5 [12], а Y. Xiong et al. (2021) также, основываясь на количестве ПК, сравнили исходы беременности между пациентками с различным количеством $CD138^+$ и рецидивирующим ХЭ после антибактериальной терапии [14]. Т.М. Мотовилова и соавт. в качестве основных критериев излеченности ХЭ выбрали сонографические маркеры — увеличение М-эхо и изменение кровотока (индекс резистентности — RI) в радиальных, спиральных и базальных артериях матки [43].

Четыре исследования включали пациенток с повторными неудачами имплантации (определяли как неудачу по меньшей мере двух или трех предыдущих (свежих или замороженных/размороженных — РЭ) попыток ЭКО, включая по меньшей мере один высококачественный эм-

брион стадии расщепления или бластоцисту, перенесенную за цикл) [6, 9, 17, 18, 44]. Одно исследование включало пациенток с только одной предыдущей неудачей переноса эмбрионов [45], в четырех анализировались бесплодные пациентки с невыбранными предыдущими переносами эмбрионов [11, 12, 14, 44].

Все женщины прошли ЭКО. Информация о протоколах ЭКО отсутствовала в четырех исследованиях [11, 17, 43, 44], тогда как в остальных семи приведена адекватная информация о протоколах ВРТ. Стимуляцию яичников проводили путем введения рекомбинантного ФСГ отдельно или в комбинации с менопаузальным гонадотропином человека, с использованием ГнРГ. Введение ХГЧ проводилось после визуализации (трансвагинальное ультразвуковое сканирование) по крайней мере двух преовуляторных (17 мм) фолликулов; извлечение яйцеклетки — через 34–36 ч после индукции овуляции (перенос не более трех эмбрионов или двух бластоцист): в двух исследованиях переносились только эмбрионы стадии расщепления (до трех) [6, 46], в двух — только бластоцисты [11, 44], в двух — как на стадии расщепления, так и бластоцисты [14, 17]. В двух исследованиях не было данных о стадии эмбриона [9, 43]. Гестагенная поддержка лютеиновой фазы проводилась во всех исследованиях, в которых сообщалась информация о протоколах ЭКО.

Риск смещения

Во всех РКИ использована рандомизация без сокрытия распределения — «ослепление» участников и персонала исследования не проводилось ввиду специфики пациентов (инфтертильность, протокол экстракорпорального оплодотворения). Репрезентативность выборки: три исследования имели адекватную репрезентативность выборки [6, 17, 45], остальные оценивались с высоким риском систематической ошибки. Метод выборки: три исследования имели адекватную (последовательную) стратегию выборки [11, 17, 18], большинство не предоставили точной информации. При постановке диагноза «Хронический эндометрит» все исследования имели низкий риск смещения (≥ 3 балла) (табл. 2).

Качество описания популяции: два исследования не смогли дать четкого описания исследуемой популяции или не полностью сообщили описательную статистику [18, 46], остальные были с низким риском смещения для этого домена. Три исследования предоставили неполные данные об исходах [17, 18, 45]. Согласно общему количеству назначенных баллов все исследования оценивались с низким риском смещения.

Результаты отдельных исследований и их синтез Результаты метаанализа первичных контрольных точек

Диагностика хронического эндометрита

Идентификация плазматических клеток была достигнута с помощью окрашивания гематоксилином и эозином (H&E) отдельно или в сочетании с иммуногистохимическим исследованием на $CD138^+$, за исключением исследования, в котором давалась только ИГХ-оценка ПК [43]. Образцы эндометрия были собраны во время

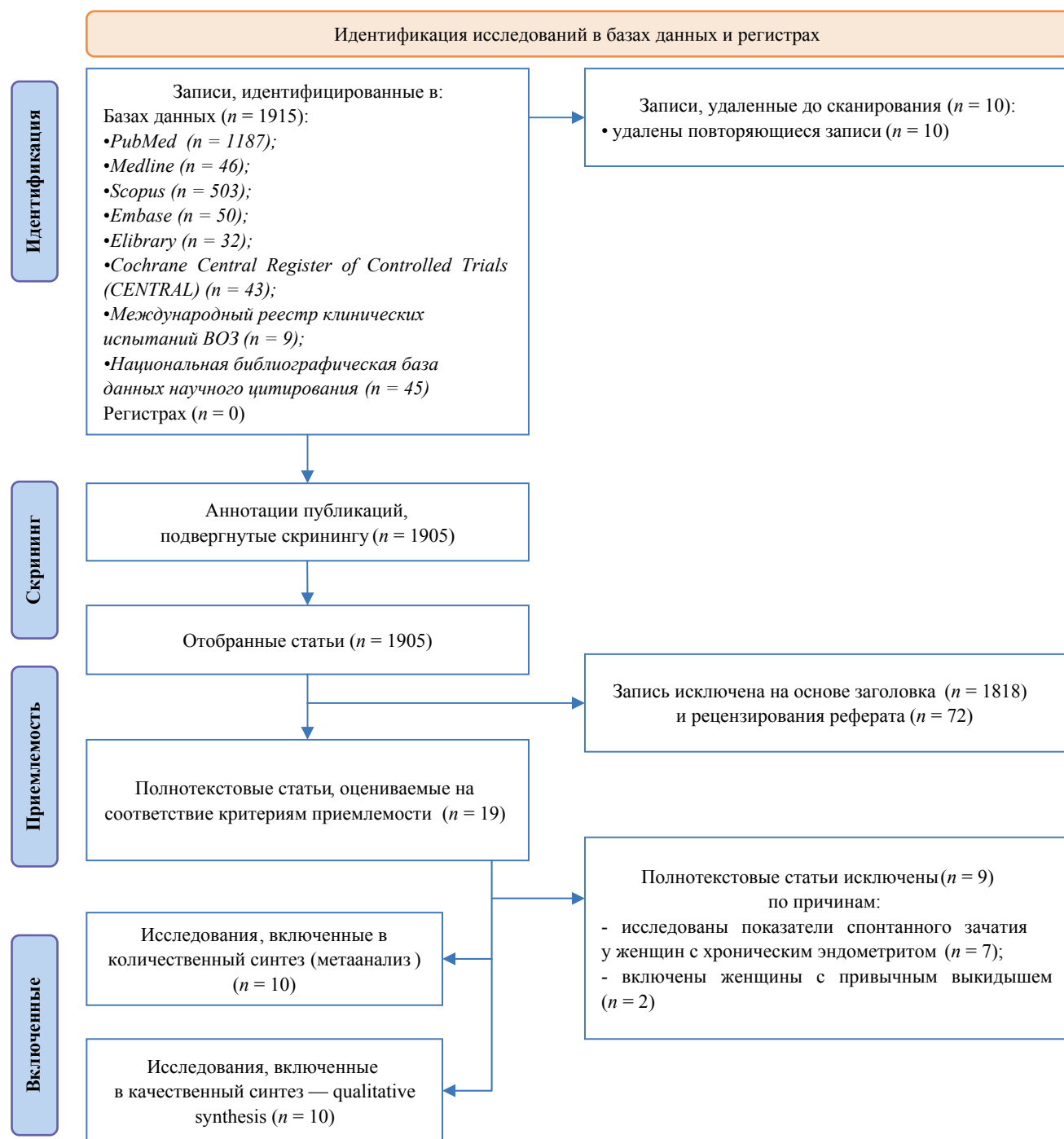


Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования

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

Fig. 1. Block diagram of the study design

Note. The block diagram was created by the authors (as per PRISMA recommendations).

фолликулярной фазы в шести исследованиях [6, 14, 18, 44–46]; в одном выполняли биопсию эндометрия либо в фолликулярной, либо в средней лютеиновой фазе (дни цикла 21–23) [17]; в двух — в середине лютеиновой фазы [11, 12].

Терапия хронического эндометрита

Антибиотикотерапия первой линии для ХЭ была микроб-специфичной, с проведением микробиологической

культуральной оценки эндометрия [6, 11, 46], или эмпирической (доксикалин [1, 9, 14, 43] или ципрофлоксацин и метронидазол в течение 14 дней [18]).

Обобщенные результаты

Пациентки с хроническим эндометритом против пациенток без него

Данные восьми исследований [9, 11, 12, 14, 17, 18, 44, 46] показали значительно более низкий уровень ЧПБ/ЧР

Таблица 1. Характеристика исследований
Table 1. Characteristics of the studies

Авторы и год	Дизайн, период, страна	Участники, основные критерии включения	Цикл ЭКО	Методика	Диагностические критерии ХЭ	Группы	Результаты
Cicinelli et al. 2015 [6]	Проспективное 2009–2012 Италия	106 пациенток с RIF в цикле ЭКО — бесплодие неясного генеза; - возраст < 40 лет	Извлечение яйцеклетки через 34 ч после индукции овуляции; - ≤3 эмбриона — перенос на 3-й день	Гистероскопия, биопсия, морфология, посев эндометрия; - антибиототики; - контроль цикла ЭКО	1–5 CD138 ⁺ или дискретных кластеров ПК < 20	Группа А: пациентки с вычлеченным ХЭ (n = 46), группа В: с рецидивирующим ХЭ (n = 15)	- частота клинической беременности; - продолжающаяся беременность/рождаемость; - частота выкидышей
Demirdag et al. 2021 [17]	Ретроспективное 2016–2019 Турция	1164 пациентки в цикле ЭКО (232 RIF); - возраст < 40 лет	Извлечение яйцеклетки через 36 ч после индукции овуляции; - 1–2 эмбриона — перенос на 3–5-й день	Биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥1 CD138 ⁺ в п/зр.	Гр. 1: пациентки с леченным ХЭ (n = 129); гр. 2: без ХЭ (n = 103); гр. 3: первый цикл ЭКО (n = 932)	- уровень имплантации; - частота клинической беременности; - рождаемость
Fan et al. 2019 [45]	Ретроспективное 2016–2018 Китай	141 пациентка, проходящая 1 цикл ЭКО; - возраст 20–38 лет	-	биопсия, морфология - контроль цикла ЭКО	≥1 CD138 ⁺ в п/зр. или в мм ²	гр. 1: < 1 CD138 (n = 97); гр. 2: ≥1 CD138 (n = 44)	- частота имплантации; - частота клинической беременности
Hirata et al. 2021 [44]	Проспективное 2014–2017 Япония	53 пациентки в цикле ЭКО; - бесплодие неясного генеза; - возраст < 41 года	Извлечение ооцитов и замораживание; - перенос в течение 90 дней после биопсии эндометрия	Гистероскопия, биопсия, морфология	4 критерия: - CD138 ⁺ ≥1/10 п/зр.; - ≥2; - ≥3; - ≥4	Исходя из критерия: (≥1; 2; 3; 4) гр. А: пациентки с ХЭ (26; 19; 14; 11); гр. В: без ХЭ (27, 34, 39, 42)	- клиническая беременность; - рождаемость; - частота выкидышей
Johnston-Mac Ananny et al. 2010 [9]	Проспективное 2001–2007 США	518 пациенток с RIF, в цикле ВРТ: 33 с биопсией эндометрия и 485 без биопсии	Извлечение яйцеклетки через 35 ч после индукции овуляции	Биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥1 CD138 ⁺ в п/зр.	Гр. 1: пациентки с леченным ХЭ (n = 10); гр. 2: без ХЭ (n = 23); гр. 3: с RIF без биопсии эндометрия (n = 485)	- клиническая беременность — частота продолжительной беременности; - частота выкидышей

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Авторы и год	Дизайн, период, страна	Участники, основные критерии включения	Цикл ЭКО	Методика	Диагностические критерии ХЭ	Группы	Результаты
Kitaуа et al. 2017 [18]	Проспективное когортное 2011–2014 Япония	421 пациентка с RIF, перенесшая до 3-х циклов ЭКО	-	Гистероскопия, биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	Индекс плотности стромальных ПК (ESPD) $\geq 0,25$ (стромальные ПК/всего ПК)	Гр. А: пациентки с вычлеченным ХЭ ($n = 116$); гр. В: с рецидивирующим ХЭ ($n = 4$); гр. С: без ХЭ ($n = 226$)	- частота клинической беременности; - продолжающаяся беременность/рождаемость; - частота выкидышей
Kuroda et al. 2020 [11]	Перекрестное исследование 2018–2020 Япония	88 бесплодных женщин	Стимуляция овуляции (фолликулы ≥ 17 мм); - извлечение яйцеклеток через 35 ч после индукции овуляции; - ЭКО витрификация	Биопсия, морфология; - ERA; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥ 5 CD138 ⁺ на 10 случайных стромальных областей	Гр. А: пациентки без ХЭ ($n = 33$); гр. В: с ХЭ ($n = 19$), тест ERA; гр. С: пациентки с излеченным с ХЭ ($n = 36$)	- ХГЧ +; - частота клинической беременности; - частота выкидышей; - частота продолжающейся беременности
Li et al. 2021 [12]	Ретроспективное 2017–2018 Китай	716 бесплодных пациенток, проходящих цикл ЭКО; - возраст < 45 лет; - предыдущее лечение антибиотиками при ХЭ	-	Скретчинг эндометрия; - биопсия, морфология; - контроль цикла ЭКО	6 диагностических критериев: - 0–4 ПК в 30 п/зр.; - ≥ 5 ПК в 30 п/зр.	Гр. А: 0 ПК ($n = 433$); гр. В: 1 ПК ($n = 178$); гр. С: 2 ПК ($n = 33$); гр. D: 3 ПК ($n = 18$); гр. E: 4 ПК ($n = 6$); гр. F: ≥ 5 ПК ($n = 38$)	- клиническая беременность; - рождаемость; - частота выкидышей

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Авторы и год	Дизайн, период, страна	Участники, основные критерии включения	Цикл ЭКО	Методика	Диагностические критерии ХЭ	Группы	Результаты
Xiong et al. 2021 [14]	Ретроспективное 2017–2018 Китай	640 пациенток, проходящих цикл ЭКО; - без антибиотиков до гистероскопии; - возраст < 40 лет; - ИМТ < 30 кг/м ² ; - циклы переноса в течение 6 мес. после антибиотиков	Стимуляция овуляции при размере фолликула 18 мм; - извлечение ооцитов через 36 ч после ХГЧ	Гистероскопия, биопсия, морфология; - антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥1 ПК в п/зр.	Гр. 1: 0 ПК (n = 88); гр. 2: 1–4 ПК с лечением антибиотиками (n = 116); гр. 3: 1–4 ПК без лечения антибиотиками (n = 199). — Гр. 1: 0–4 ПК (n = 403); гр. 2: с вычлеченным ХЭ (n = 211). — Гр. 1: 0–4 ПК (n = 403); гр. 2: с рецидивом ХЭ (n = 26)	- частота имплантации — частота клинической беременности; - коэффициент рождаемости; - частота ранней потери беременности; - кумулятивный коэффициент рождаемости
Zhang et al. 2019 [46]	Проспективное когортное 2015–2017 Китай	298 пациенток RIF, проходящих 1 цикл ЭКО; - возраст < 35 лет; ≥3 неудачных циклов ЭКО	Стимуляция овуляции при размере фолликула 17 мм; - извлечение яйцеклеток через 36 ч после индукции овуляции	Гистероскопия, биопсия, морфология; - внутриматочная антибиотикотерапия; - контроль цикла ЭКО	≥1 ПК в п/зр.	Гр. 1: пациентки без ХЭ (n = 126); гр. 2: с вычлеченным ХЭ (n = 85); гр. 3: рецидив ХЭ (n = 24)	- частота имплантации — частота клинической беременности; - коэффициент рождаемости; - клинические потери

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: CD — Cluster of Differentiation; ERA — Endometrial Receptivity Analysis; ESPDI — индекс плотности стромальных плазмацистов эндометрия (endometrial stromal plasmacyte density index); RIF — Recurrent Implantation Failure; IMT — индекс массы тела; ПК — плазматические клетки; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ХЭ — хронический эндометрит; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: CD — Cluster of Differentiation; ERA — Endometrial Receptivity Analysis; ESPDI — endometrial stromal plasmacyte density index; RIF — Recurrent Implantation Failure; IMT — body mass index; ПК — plasma cells; ХГЧ — human chorionic gonadotropin; ХЭ — chronic endometritis; ЭКО — in vitro fertilization.

(ОШ 1,97; 95 % ДИ 1,11–3,48; $I^2 = 64\%$; $p = 0,02$) и ЧКБ (ОШ 2,28; 95 % ДИ 1,34–3,86; $I^2 = 70\%$; $p = 0,002$) у пациенток с ХЭ по сравнению с пациентками без него, с отсутствием разницы в количестве прерываний беременности (ЧВ) ($p = ns$) (табл. 3–5; рис. 2–4).

Последовательное исключение каждого исследования из метаанализа не обеспечило существенных изменений в объединенных результатах с точки зрения ЧПБ/ЧР, ЧКБ и ЧВ.

Пациентки с хроническим эндометритом против пациенток с пролеченным хроническим эндометритом

На основании данных четырех исследований выявлен более высокий ЧПБ/ЧР (ОШ 5,33; 95 % ДИ 2,41–11,79; $I^2 = 0\%$; $p < 0,0001$) и ЧКБ (ОШ 3,64; 95 % ДИ 1,89–7,04; $I^2 = 0\%$; $p = 0,0001$) у пациенток с вылеченным ХЭ по сравнению с пациентками с нелеченым/рецидивирующим ХЭ [6, 11, 18, 46], с пограничной значимостью с точки зрения ЧВ ($p = 0,05$) (табл. 6–8; рис. 5–7). Последовательное исключение отдельных исследований из метаанализа не обеспечило существенных изменений в объединенных результатах для ЧПБ/ЧР и ЧКБ (анализ чувствительности был невозможен для ЧВ).

Пациентки с пролеченным хроническим эндометритом против пациенток без него

Анализ 609 пациенток из трех исследований [11, 18, 46] не показал разницы между группами с точки зрения ЧПБ/ЧР, ЧКБ и ЧВ ($p = ns$) (табл. 9–11; рис. 8–10).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 3$).

Пациентки с хроническим эндометритом против пациенток, у которых не проводилась диагностика данной патологии

Объединенный анализ данных по 1556 пациенткам из двух исследований [9, 17] показал более низкий ЧПБ/ЧР (ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,37–0,82; $I^2 = 0\%$; $p = 0,003$) и ЧКБ

(ОШ 0,59; 95 % ДИ 0,41–0,85; $I^2 = 0\%$; $p = 0,005$) у женщин с нелеченым ХЭ по сравнению с теми, кто не тестировался на ХЭ. Не было обнаружено различий в частоте выкидышей ($p = ns$) (табл. 12–14; рис. 11–13).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 2$).

Пациентки с тяжелой степенью против пациенток с легкой степенью хронического эндометрита

Данные двух исследований [12, 14] показали, что тяжелая ХЭ (≥ 5 ПК в п/зр.) была связана со значительно более низким ЧПБ/ЧР (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,74; $I^2 = 0\%$; $p = 0,003$) и ЧКБ (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $I^2 = 0\%$; $p = 0,0007$) по сравнению с умеренным ХЭ (1–4 ПК в п/зр.), без разницы в частоте выкидышей (табл. 15–17; рис. 14–16).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 2$).

Пациентки с легкой степенью хронического эндометрита против пациенток, у которых не проводилась диагностика данной патологии

Не было обнаружено различий между группами [12, 14] по параметрам ЧПБ/ЧР, ЧКБ и ЧВ ($p = ns$) (табл. 18–20; рис. 17–19).

Анализ чувствительности был невозможен ввиду малого количества исследований, включенных в метаанализ ($n = 2$).

Риск предвзятости по всем исследованиям

Из-за ограниченного количества включенных исследований предвзятость публикации не могла быть эффективно представленной с помощью графика воронки.

Дополнительные анализы

Дополнительных анализов для данного исследования не было предусмотрено.

Таблица 2. Оценка риска смещения
Table 2. Risk of bias assessment

Авторы год	Репрезентативность выборки	Методика отбора проб	Качество описания пациентов	Неполные данные о результа- тах	Общий балл	Риск пред- взятости
Cicinelli et al. 2015 [6]	*	-	*	*	****	низкий
Demirdag et al. 2021 [17]	*	*	*	-	****	низкий
Fan et al. 2019 [45]	*	-	*	-	***	низкий
Hirata et al. 2021 [44]	-	-	*	*	***	низкий
John.-MacAnanny et al. 2010 [9]	-	-	*	*	***	низкий
Kitaya et al. 2017 [18]	*	*	-	-	***	низкий
Kuroda et al. 2020 [11]	-	*	*	*	****	низкий
Li et al. 2021 [12]	*	-	*	*	****	низкий
Xiong et al. 2021 [14]	*	-	*	*	****	низкий
Zhang et al. 2019 [46]	*	-	-	*	***	низкий

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: The table was compiled by the authors.

Таблица 3. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 3. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs. non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Demirdag 2021 [17]	31	103	36	129	20,2	1,11 (0,63, 1,97)
J.-MacAnanny 2010 [9]	12	23	1	10	5,2	9,82 (1,06, 9,59)
Kitaya 2017 [18]	50	226	0	4	3,3	2,58 (1,14, 8,63)
Zhang 2019 [46]	22	126	3	24	11,0	1,48 (0,41, 5,40)
Hirata 2021 [44]	14	27	6	26	12,1	3,59 (1,10, 11,73)
Kuroda 2020 [11]	18	27	3	18	9,4	10,00 (2,29, 4,73)
Li 2021 [12]	221	443	142	273	23,7	0,92 (0,68, 1,24)
Xiong 2021 [14]	42	83	8	26	15,1	2,05 (0,81, 5,22)
Всего (95 % ДИ)		1063		510	100,0	1,96 (1,11, 3,68)
Всего случаев	410		199			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,33$; $\chi^2 = 15,43$; $df = 7$ ($P = 0,007$); $I^2 = 64\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов

В этом настоящем систематическом обзоре обобщены имеющиеся данные о влиянии хронического эндометрита, его терапии и степени тяжести на исход вспомогательных репродуктивных технологий. Анализ включал в общей сложности 4145 бесплодных пациенток из 11 исследований [6, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 43–46], из которых 1716 были женщинами с повторными неудачами имплантации. Общее качество включенных исследований оценено как удовлетворительное (ни одно исследование не давало высокий риск смещения).

Важно отметить, что женщины без ХЭ показали значительно более высокий показатель частоты живорождений (ЧПБ/ЧР) (ОШ 1,97; 95 % ДИ 1,11–3,48) и частоты клинических беременностей (ЧКБ) (ОШ 2,28; 95 % ДИ 1,34–3,86) по сравнению с пациентками с диагностированным ХЭ, что согласовывалось с количеством неудачных переносов эмбрионов ($p < 0,05$) и подтверждает концепцию о негативном влиянии ХЭ на имплантацию [39], что подтверждается достаточно большим количеством исследований, включенных в этот мета-анализ с равнозначными подходами к диагностике ХЭ (то есть иммуногистохимии CD138⁺) [6, 9, 11, 12, 14, 17, 18, 44–46].

В настоящее время определяются несколько основных факторов, ответственных за нарушение репродуктивной функции при ХЭ [20]: это в первую очередь аномальная бактериальная инсеминация полости матки, что продемонстрировано достаточным количеством микробиологических исследований [1, 47–50], нарушением цитобактериальных и иммунных процессов в эндометрии [28, 36, 51–54], а также подтверждено улучшением фертильности после проведения антибактериальной терапии

у пациенток с ХЭ [34, 55, 56]. Аномальный микробиом полости матки приводит к появлению иммунных девиаций, затрагивающих в первую очередь лейкоцитарный пул иммунокомпетентных клеток с изменением соотношения про- и противовоспалительных цитокинов, что ведет к нарушению имплантационных свойств эндометрия и препятствует инвазии эмбриона [19, 20, 22, 57]. Кроме того, длительная активация регуляции генов пролиферации со снижением регуляции генов апоптоза (необходимых для сохранения адекватных реакций

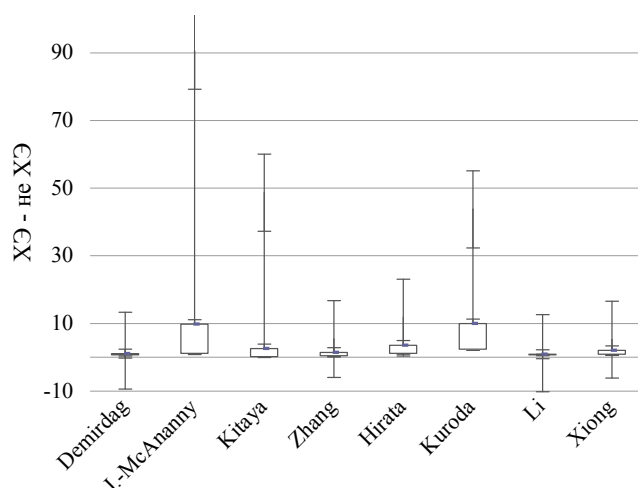


Рис. 2. Отношение шансов (95 % ДИ) (частота продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 2: Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy/live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

Таблица 3. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 3. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs. non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Demirdag 2021 [17]	31	103	36	129	20,2	1,11 (0,63, 1,97)
J.-MacAnanny 2010 [9]	12	23	1	10	5,2	9,82 (1,06, 9,59)
Kitaya 2017 [18]	50	226	0	4	3,3	2,58 (1,14, 8,63)
Zhang 2019 [46]	22	126	3	24	11,0	1,48 (0,41, 5,40)
Hirata 2021 [44]	14	27	6	26	12,1	3,59 (1,10, 11,73)
Kuroda 2020 [11]	18	27	3	18	9,4	10,00 (2,29, 4,73)
Li 2021 [12]	221	443	142	273	23,7	0,92 (0,68, 1,24)
Xiong 2021 [14]	42	83	8	26	15,1	2,05 (0,81, 5,22)
Всего (95 % ДИ)		1063		510	100,0	1,96 (1,11, 3,68)
Всего случаев	410		199			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,33$; $\text{Chi}^2 = 15,43$; $df = 7$ ($P = 0,007$); $I^2 = 64\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 4. Коэффициент частоты клинической беременности (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 4. Clinical pregnancy rate (CE patients vs. non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Demirdag 2021 [17]	39	103	47	129	16,4	1,06 (0,62, 1,82)
Fan 2019 [45]	78	97	23	44	13,8	3,75 (1,73, 8,14)
J.-MacAnanny 2010 [9]	12	23	2	10	6,2	4,36 (0,76, 25,17)
Kitaya 2017 [18]	61	226	0	4	2,8	3,34 (0,18, 63,03)
Zhang 2019 [46]	40	126	6	24	11,6	1,40 (0,51, 3,78)
Hirata 2021 [44]	17	27	8	26	10,2	3,83 (1,22, 11,98)
Kuroda 2020 [11]	21	27	4	18	8,0	12,25 (2,92, 51,42)
Li 2021 [12]	283	443	172	273	18,4	1,04 (0,76, 1,42)
Xiong 2021 [14]	58	88	11	26	12,6	2,64 (1,08, 6,45)
Всего (95 % ДИ)		1160		554	100,0	2,28 (1,34, 3,86)
Всего случаев	609		273			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,37$; $\text{Chi}^2 = 26,24$; $df = 8$ ($P = 0,0010$); $I^2 = 70\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 5. Коэффициент частоты выкидышей (хронический эндометрит и нехронический эндометрит)

Table 5. Miscarriage rate (CE patients vs non-CE patients)

	Без ХЭ		ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Demirdag 2021 [17]	8	39	11	47	18,9	0,84 (0,30, 2,36)
J.-MacAnanny 2010 [9]	0	12	1	2	1,5	0,04 (0,00, 1,50)
Zhang 2019 [46]	18	40	3	6	6,8	0,82 (0,15, 4,56)
Hirata 2021 [44]	3	17	2	8	4,9	0,64 (0,08, 4,89)
Kuroda 2020 [11]	3	21	1	4	3,0	0,50 (0,04, 6,55)
Li 2021 [12]	36	283	18	172	55,4	1,25 (0,68, 2,27)
Xiong 2021 [14]	16	58	3	11	9,6	1,02 (0,24, 4,32)
Всего (95 % ДИ)		470		250	100,0	0,99 (0,63, 1,54)
Всего случаев	84		39			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 4,17$; $df = 6$ ($P = 0,065$); $I^2 = 0\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

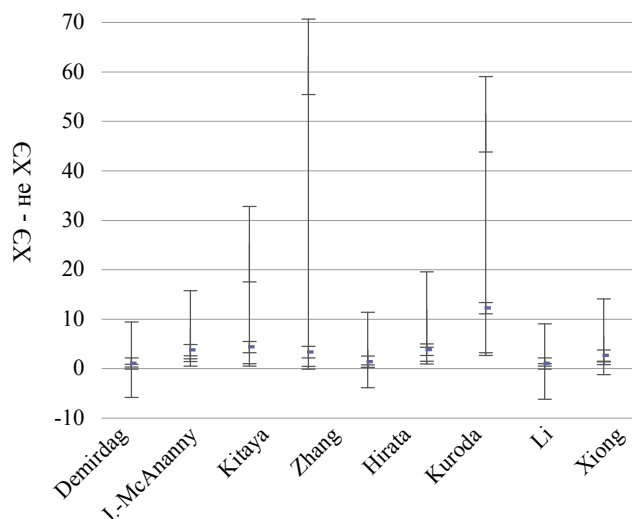


Рис. 3. Отношение шансов (95 % ДИ) (частота клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 3. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

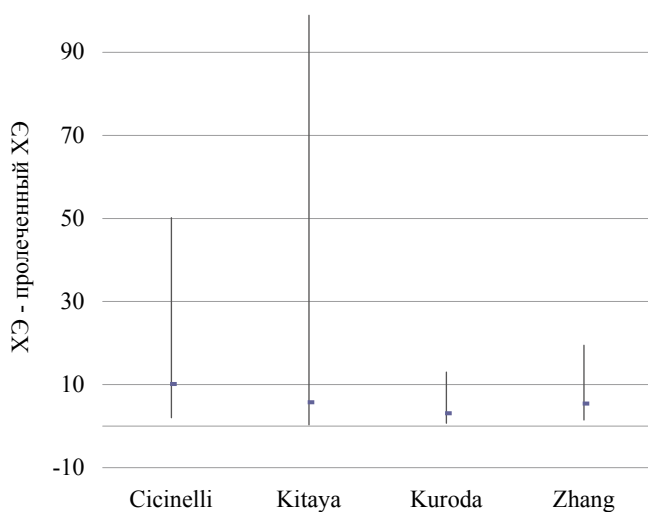


Рис. 5. Отношение шансов (95 % ДИ) (Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 5. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

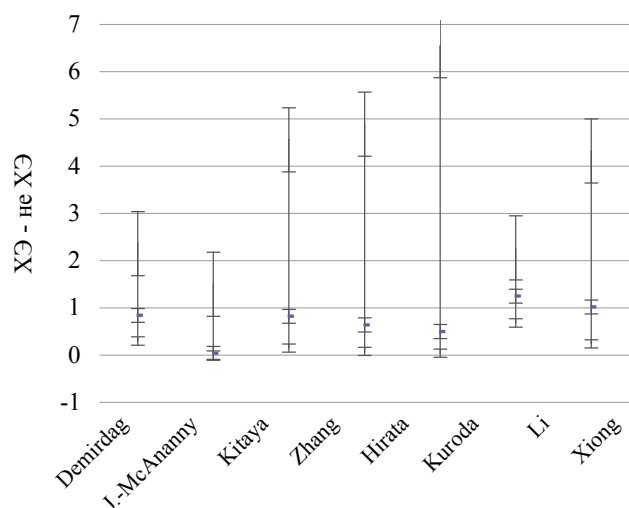


Рис. 4. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 4. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

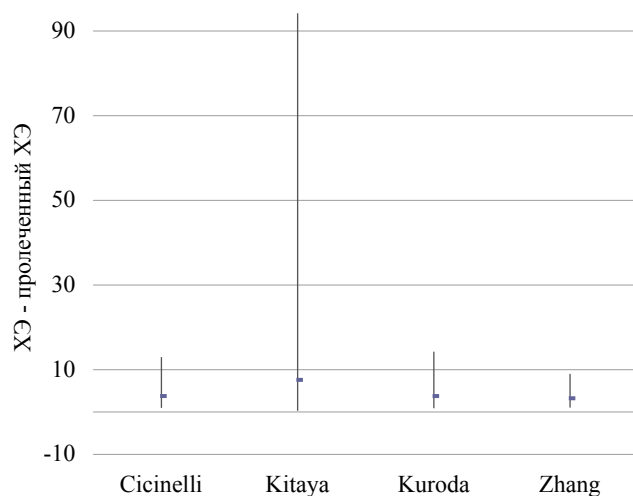


Рис. 6. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 6. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

Таблица 6. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит и пролеченный хронический эндометрит)

Table 6. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Cicinelli 2015 [6]	28	46	2	15	24,5	10,11 (2,04, 50,19)
Kitaya 2017 [18]	25	116	0	4	7,3	5,73 (0,30, 98,91)
Kuroda 2020 [11]	11	29	3	18	30,0	3,06 (0,72, 13,01)
Zhang 2019 [46]	37	85	3	24	38,2	5,40 (1,50, 19,47)
Всего (95 % ДИ)		276		61	100,0	5,33 (2,41, 11,79)
Всего случаев	121		8			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 1,18$; $df = 3$ ($P = 0,76$); $I^2 = 0\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 7. Коэффициент частоты клинической беременности (хронический эндометрит и пролеченный хронический эндометрит)

Table 7. Clinical pregnancy rate (CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Cicinelli 2015 [6]	30	46	5	15	28,5	3,75 (1,09, 12,87)
Kitaya 2017 [18]	53	116	0	4	5,0	7,58 (0,40, 94,05)
Kuroda 2020 [11]	15	29	4	18	24,6	3,75 (0,99, 14,16)
Zhang 2019 [46]	44	85	6	24	41,9	3,22 (1,16, 8,90)
Всего (95 % ДИ)		276		61	100,0	3,64 (1,89, 7,04)
Всего случаев	142		15			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 0,30$; $df = 3$ ($P = 0,96$); $I^2 = 0\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 8. Коэффициент частоты выкидышей (хронический эндометрит и пролеченный хронический эндометрит)

Table 8. Miscarriage rate (CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Cicinelli 2015 [6]	2	30	3	5	31,2	0,05 (0,00, 0,47)
Kuroda 2020 [11]	4	15	1	4	27,3	1,09 (0,09, 13,78)
Zhang 2019 [46]	7	44	3	6	41,6	0,19 (0,03, 1,14)
Всего (95 % ДИ)		89		15	100,0	0,20 (0,04, 0,98)
Всего случаев	13		7			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,76$; $\text{Chi}^2 = 3,22$; $df = 2$ ($P = 0,20$); $I^2 = 38\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 9. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (не-хронический эндометрит против пролеченного хронического эндометрита)

Table 9. Ongoing pregnancy / live birth rate (non-CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		не-ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Kitaya 2017 [18]	38	116	50	226	36,6	1,71 (1,04, 2,82)
Kuroda 2020 [11]	11	29	18	27	28,4	0,31 (0,10, 0,91)
Zhang 2019 [46]	37	85	22	126	35,0	3,64 (1,94, 6,83)
Всего (95 % ДИ)		230		379	100,0	1,37 (0,46, 4,11)
Всего случаев	86		90			

Гетерогенность: $\tau^2 = 0,79$; $\text{Chi}^2 = 14,91$; $df = 2$ ($P = 0,0006$); $I^2 = 87\%$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

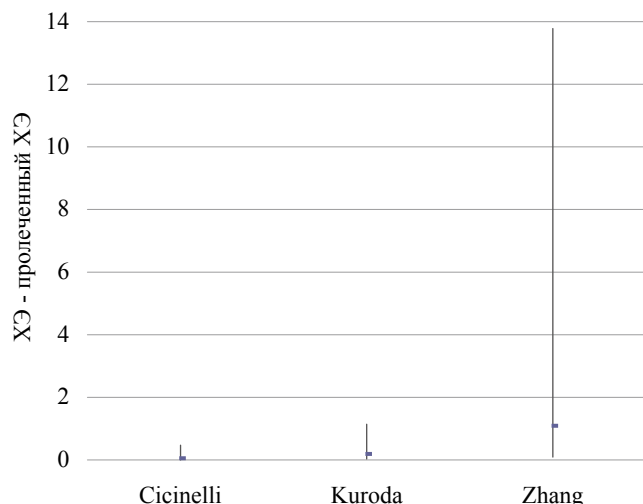


Рис. 7. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 7. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

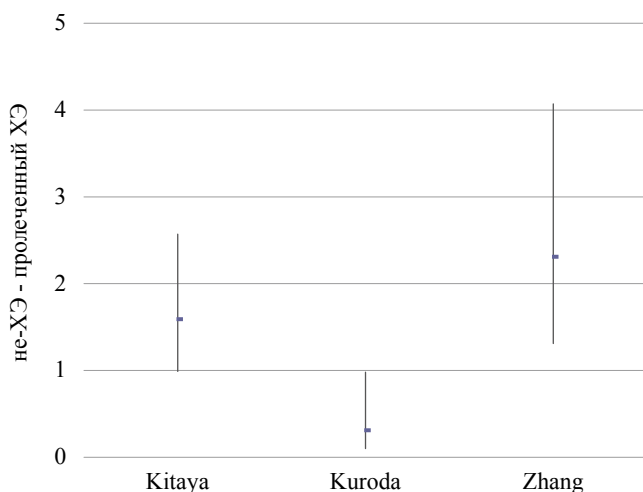


Рис. 9. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 9. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

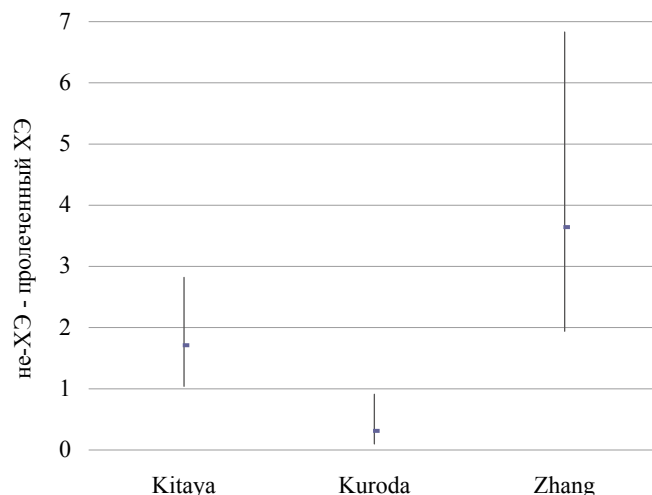


Рис. 8. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 8. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

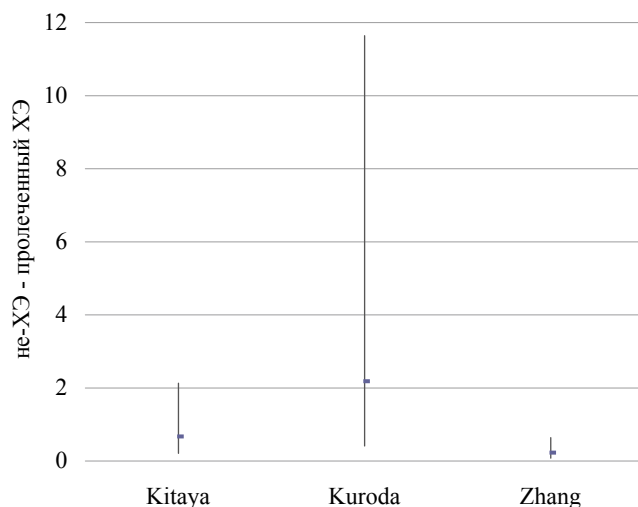


Рис. 10. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 10. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

Таблица 10. Коэффициент частоты клинической беременности (не-хронический эндометрит против пролеченного хронического эндометрита)

Table 10. Clinical pregnancy rate (non-CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		не-ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Kitaya 2017 [18]	43	116	61	226	39,0	1,59 (0,99, 2,57)
Kuroda 2020 [11]	15	29	21	27	24,0	0,31 (0,10, 0,98)
Zhang 2019 [46]	44	85	40	126	37,0	2,31 (1,31, 4,07)
Всего (95 % ДИ)		230		379	100,0	1,23 (0,53, 2,85)
Всего случаев	102		122			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,41$; $\chi^2 = 9,36$; $df = 2$ ($P = 0,009$); $I^2 = 79\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 11. Коэффициент частоты выкидышей (нехронический эндометрит против пролеченного хронического эндометрита)

Table 11. Miscarriage rate (non-CE patients vs treated CE patients)

	Пролеченный ХЭ		не-ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Kitaya 2017 [18]	5	43	10	61	35,6	0,67 (0,21, 2,13)
Kuroda 2020 [11]	4	15	3	21	26,0	2,18 (0,41, 11,64)
Zhang 2019 [46]	7	44	18	40	38,4	0,23 (0,08, 0,64)
Всего (95 % ДИ)		102		122	100,0	0,61 (0,18, 1,99)
Всего случаев	16		31			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,69$; $\chi^2 = 5,42$; $df = 2$ ($P = 0,007$); $I^2 = 63\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 12. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (хронический эндометрит против нетестированного хронического эндометрита)

Table 12. Ongoing pregnancy / live birth rate (CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ		Нетестированный ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Demirdag 2021 [17]	36	129	377	932	96,3	0,57 (0,38, 0,86)
J.-MacAnanny 2010 [9]	1	10	157	485	3,7	0,21 (0,03, 1,68)
Всего (95 % ДИ)		139		1417	100,0	0,55 (0,37, 0,82)
Всего случаев	37		544			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,84$; $df = 1$ ($P = 0,036$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 13. Коэффициент частоты клинической беременности (ХЭ против нетестированного ХЭ)

Table 13. Clinical pregnancy rate (CE patients vs. patients untested for CE)

	ХЭ		Нетестированный ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Demirdag 2021 [17]	47	129	453	932	94,4	0,61 (0,38, 0,89)
J.-MacAnanny 2010 [9]	2	10	197	485	5,6	0,37 (0,08, 1,74)
Всего (95 % ДИ)		139		1417	100,0	0,59 (0,41, 0,85)
Всего случаев	49		650			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,38$; $df = 1$ ($P = 0,54$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

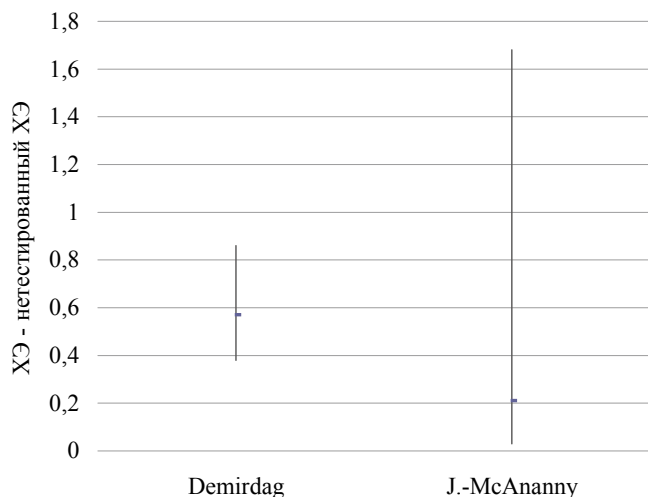


Рис. 11. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 11. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

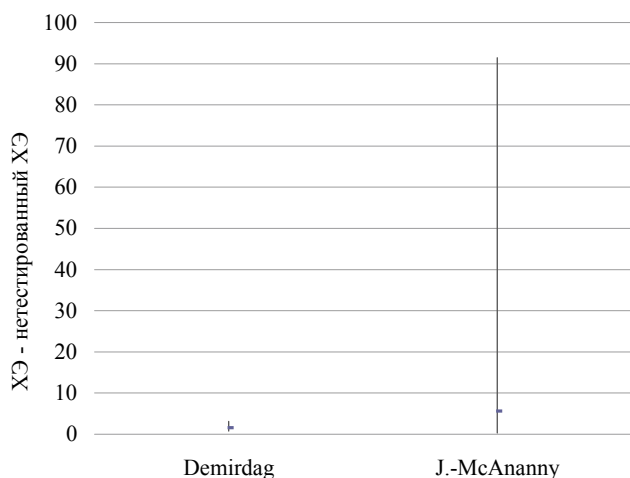


Рис. 13. Отношение шансов (95 % ДИ) (ЧВ)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 13. Odds ratio (95% CI) (MR)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

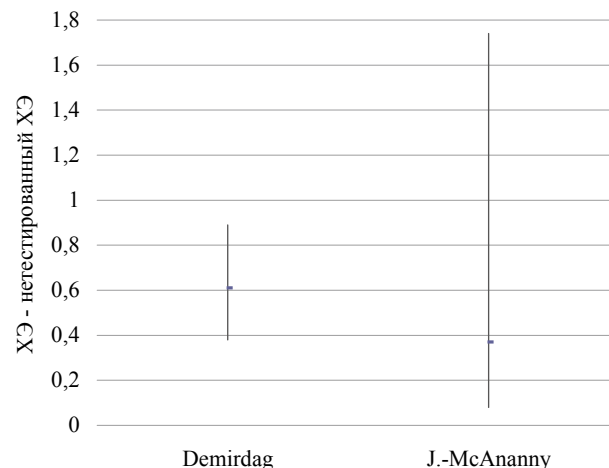


Рис. 12. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 12. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; CI — confidence interval.

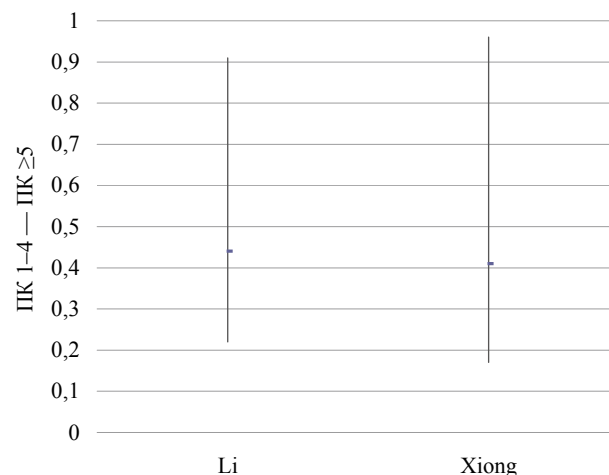


Рис. 14. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 14. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

Таблица 14. Коэффициент частоты выкидышей (хронический эндометрит против нетестированного хронического эндометрита)

Table 14. Miscarriage rate (CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ		Нетестированный ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Demirdag 2021 [17]	11	47	76	453	93,8	1,52 (0,74, 3,11)
J.-MacAnanny 2010 [9]	1	2	20	197	6,2	5,57 (0,34, 91,44)
Всего (95 % ДИ)		49		650	100,0	1,64 (0,82, 3,30)
Всего случаев	12		106			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 0,78$; $df = 1$ ($P = 0,38$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval.

Таблица 15. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (тяжелая степень хронического эндометрита против легкой степени хронического эндометрита)

Table 15. Ongoing pregnancy / live birth rate (severe CE patients vs. mild CE patients)

	ХЭ ПК ≥ 5		ХЭ ПК 1–4		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Li 2021 [12]	15	36	127	206	58,6	0,44 (0,22, 0,91)
Xiong 2021 [14]	8	26	210	403	41,4	0,41 (0,17, 0,96)
Всего (95 % ДИ)		62		609	100,0	0,43 (0,25, 0,74)
Всего случаев	23		377			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 0,02$; $df = 1$ ($P = 0,88$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 16. Коэффициент частоты клинической беременности (тяжелая степень хронического эндометрита против легкой степени хронического эндометрита)

Table 16. Clinical pregnancy rate (severe CE patients vs mild CE patients)

	ХЭ ПК ≥ 5		ХЭ ПК 1–4		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Li 2021 [12]	17	38	155	235	57,3	0,42 (0,21, 0,84)
Xiong 2021 [14]	11	26	265	403	42,7	0,38 (0,17, 0,85)
Всего (95 % ДИ)		64		638	100,0	0,40 (0,24, 0,68)
Всего случаев	28		420			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 0,03$; $df = 1$ ($P = 0,87$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 17. Коэффициент частоты выкидышей (тяжелая степень хронического эндометрита против легкой степени хронического эндометрита)

Table 17. Miscarriage rate (severe CE patients vs. mild CE patients)

	ХЭ ПК ≥ 5		ХЭ ПК 1–4		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Li 2021 [12]	1	17	17	155	35,5	0,51 (0,06, 4,07)
Xiong 2021 [14]	3	11	38	265	64,5	2,24 (0,57, 8,82)
Всего (95 % ДИ)		28		420	100,0	1,32 (0,33, 5,32)
Всего случаев	4		55			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,29$; $\chi^2 = 1,36$; $df = 1$ ($P = 0,24$); $I^2 = 27\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 18. Коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости (легкая степень хронического эндометрита против нетестированного хронического эндометрита)

Table 18. Ongoing pregnancy / live birth rate (mild CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ ПК 1–4		не-ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Li 2021 [12]	210	403	221	381	62,7	0,79 (0,59, 1,04)
Xiong 2021 [14]	104	199	42	88	37,3	1,20 (0,73, 1,98)
Всего (95 % ДИ)		602		469	100,0	0,92 (0,62, 1,37)
Всего случаев	314		263			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,05$; $\chi^2 = 2,04$; $df = 1$ ($P = 0,15$); $I^2 = 51\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

Таблица 19. Коэффициент частоты клинической беременности (легкая степень хронического эндометрита против нетестированного хронического эндометрита)

Table 19. Clinical pregnancy rate (mild CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ ПК 1–4		не-ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Li 2021 [12]	155	235	283	443	71,7	1,10 (0,79, 1,53)
Xiong 2021 [14]	131	199	58	88	28,3	1,00 (0,59, 1,69)
Всего (95 % ДИ)		434		531	100,0	0,40 (0,24, 0,68)
Всего случаев	286		341			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,09$; $df = 1$ ($P = 0,77$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

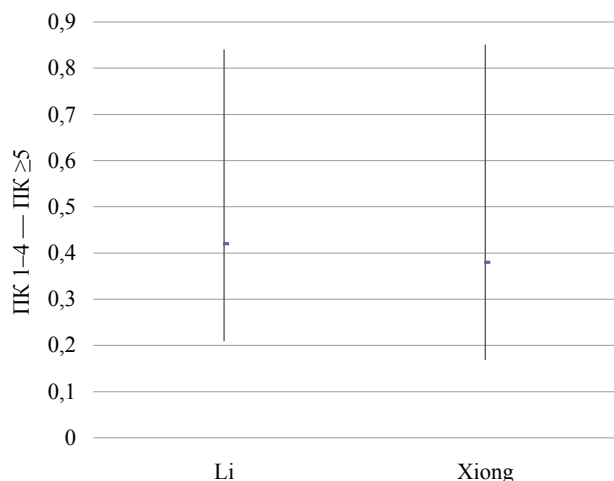


Рис. 15. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал

Fig. 15. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

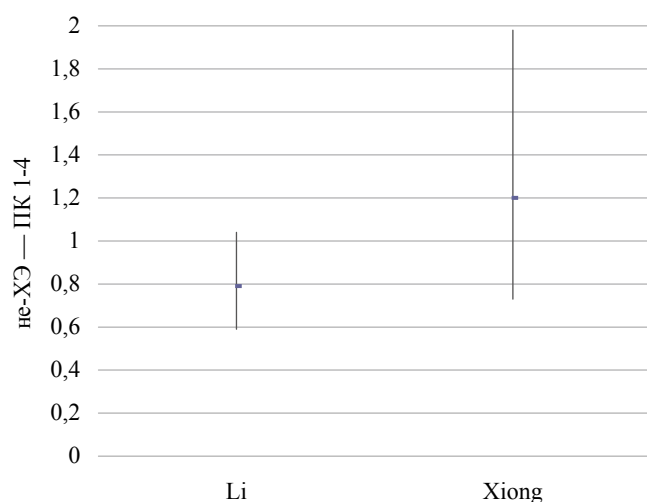


Рис. 17. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты продолжающейся беременности/рождаемости)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 17. Odds ratio (95% CI) (ongoing pregnancy / live birth rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

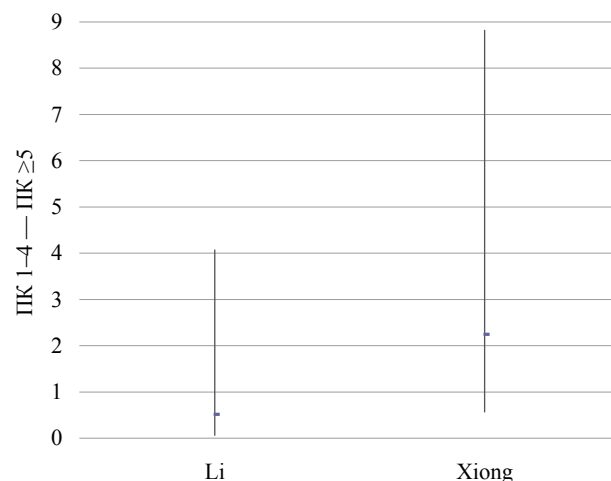


Рис. 16. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 16. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

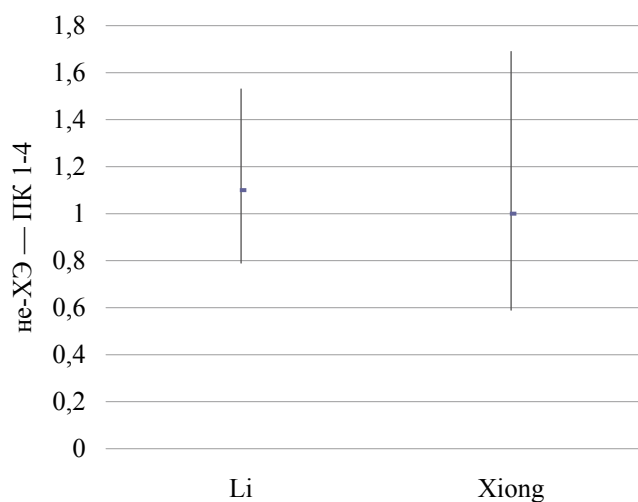


Рис. 18. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты клинической беременности)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 18. Odds ratio (95% CI) (clinical pregnancy rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

Таблица 20. Коэффициент частоты выкидышей (легкая степень хронического эндометрита против нетестированного хронического эндометрита)

Table 20. Miscarriage rate (mild CE patients vs patients untested for CE)

	ХЭ ПК 1–4		не-ХЭ		Вес исследования	Отношение шансов
	Случай	Всего	Случай	Всего	%	95 % ДИ
Li 2021 [12]	17	155	36	278	64,9	0,83 (0,45, 1,53)
Xiong 2021 [14]	15	131	12	58	35,2	0,50 (0,22, 1,14)
Всего (95 % ДИ)		286		336	100,0	0,69 (0,42, 1,13)
Всего случаев	32		48			
Гетерогенность: $\tau^2 = 0,00$; $\text{Chi}^2 = 0,95$; $df = 1$ ($P = 0,33$); $I^2 = 0\%$						

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ХЭ — хронический эндометрит; ДИ — доверительный интервал; ПК — плазматические клетки.

Note: The table was compiled by the authors; Abbreviations: ХЭ — chronic endometritis; ДИ — confidence interval; ПК — plasma cells.

эндометрия) могут способствовать развитию пролиферативных поражений, таких как полипы [25, 34, 55, 58, 61], а изменения в васкуляризации и децидуализации секреторного эндометрия на фоне ХЭ могут дополнительно способствовать нарушению его рецептивности [9, 59, 60, 62].

Интересной находкой, основанной на данных двух исследований (что несколько ограничивает ценность их интерпретации), стало то, что пациентки с диагностированным ХЭ показали худшие результаты ЭКО по сравнению с группой инфертильных женщин, не прошедших скрининг на данную патологию (ЧПБ/ЧР: ОШ 0,55; 95 % ДИ 0,37–0,82; ЧКБ: ОШ 0,59; 95 % ДИ 0,41–0,85; $p < 0,05$) [9, 17]. Если этот результат будет подтвержден дальнейшими исследованиями, теоретически это может оправдать предложение скрининга ХЭ перед ЭКО для выявления (и лечения) женщин с ожидаемым неудовлетворительным репродуктивным прогнозом. Это утверждение подкрепляется значительным улучшением результатов ЭКО после лечения ХЭ, по результатам представленных в обзоре исследований [12, 14, 17, 46]. Действительно, ЧПБ/ЧР и ЧКБ после лечения ХЭ были значительно выше по сравнению с таковыми у пациенток с нелеченым или рецидивирующим ХЭ (ОШ 5,33; 95 % ДИ 2,41–11,79; ОШ 3,64, 95 % ДИ 1,89–7,04; $p < 0,05$). При этом пациентки с пролеченным ХЭ имели аналогичный успех ЭКО, как и женщины без данной патологии ($p > 0,05$), что потенциально свидетельствует о восстановлении рецептивности эндометрия после проведенной терапии.

Для упрощения интерпретации наших выводов по ЧВ, которые, по-видимому, отклоняются от результатов других исходов (ЧПБ/ЧР, ЧКБ). Проведенный метаанализ не обнаружил ни существенного влияния ХЭ на частоту прерываний беременности, ни улучшений исходов беременности у пациенток после его лечения ($p = 0,05$). Можно предположить, что самопроизвольное прерывание беременности имеет слишком много различных этиопатогенетических факторов, связанных как с матерью, так и с эмбрионом, что в данном случае нивелирует роль

воспаления эндометрия [63–66]. В частности, анеуплоидия рассматривается как основной фактор выкидыша, а возраст матери (≥ 35 лет) является основным фактором риска [61, 67–70]. В большинстве исследований, представленных для этого метаанализа, были определенные возрастные ограничения: до 44 лет [12], 40 [44], 39 [6, 14, 17] и 38 лет [45], в других (где возрастные ограничения не указывались) сообщалось о среднем возрасте пациенток, близком к 35 годам [9] или выше этого возраста [11, 18]. Ни в одном исследовании не проводилось предимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидию. Единственное исследование, проведенное на женщинах в возрасте до 35 лет, показало тенденцию к более высокой частоте выкидышей у пациенток с ХЭ по сравнению со здоровыми или женщинами с вылеченным ХЭ [46]. Также следует подчеркнуть проблемы статистиче-

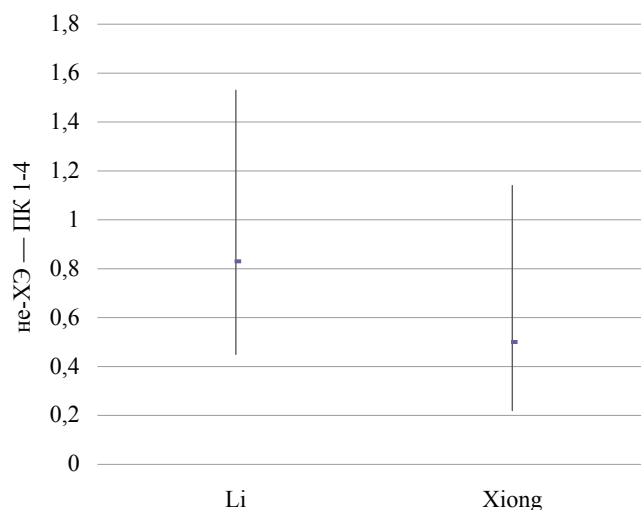


Рис. 19. Отношение шансов (95 % ДИ) (коэффициент частоты выкидышей)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: ПК — плазматические клетки; ДИ — доверительный интервал.

Fig. 19. Odds ratio (95% CI) (miscarriage rate)

Note: The figure was created by the authors. Abbreviations: ПК — plasma cells; CI — confidence interval.

ского характера, связанные с размерами выборки пациентов, с учетом реализации их репродуктивной функции и высоким риском ошибки, так как любые сравнительные исследования частоты выкидышей (ЧВ) являются недостаточными по сравнению с популяционной оценкой ЧКБ или ЧПБ/ЧР.

Однозначные результаты получены при сравнительном анализе влияния на исход ЭКО тяжелых (ПК ≥ 5 в п/зр.) и легких (ПК 1–4 в п/зр.) форм хронического эндометрита. Данные двух исследований показали, что тяжелая степень ХЭ ассоциируется с более низкой ЧПБ/ЧР (ОШ 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,74) и ЧКБ (ОШ 0,40; 95 % ДИ 0,24–0,68; $p < 0,05$) [12, 14]. При этом пациентки с легкой степенью ХЭ показали аналогичные результаты по частоте клинических беременностей и живорождений, как и женщины с отсутствием этой патологии ($p > 0,05$). Эти данные соответствовали выводам, что чем выше количество клеток, экспрессирующих CD138⁺, тем хуже результат ЭКО [12, 45]. Хотя возможность классифицировать ХЭ по степени тяжести заманчива с практической точки зрения, имеющих доказательств недостаточно, чтобы рассматривать «легкий ХЭ» как состояние, не представляющее существенной угрозы имплантационным свойствам эндометрия [37]. Классификация ХЭ исключительно на основе количества плазматических клеток хоть и является практичной, но потенциально приводящей к клиническим ошибкам в связи с неоднозначностью в методах забора материала для исследования — биопсии эндометрия слепым методом (pipelle-биопсия, или кюретаж), когда постановка диагноза может зависеть от количества захваченной ткани эндометрия, особенно если распределение ПК неоднородно. Кроме того, в случае очагового ХЭ возможна недооценка тяжести процесса из-за случайного характера сбора морфологического материала полости матки. И не менее важный вопрос — если подсчет ПК происходит исключительно на основе окрашивания CD138⁺, может быть гипердиагностика в связи с фоновой реакцией близлежащих клеток [34].

Одним из наиболее перспективных дополнительных методов диагностики хронического эндометрита является гистероскопия [6, 16, 32, 34, 65, 71], особенно в случае диагностических неопределенностей [70, 72, 73]. Благодаря визуальной оценке всей поверхности эндометрия гистероскопия может позволить распознать его специфические изменения, согласующиеся с тяжелыми формами (например, микрополипами) [73, 74]. В связи с этим некоторые исследования демонстрируют несогласованность между диагностикой ХЭ по количеству плазматических клеток и полученными с помощью гистероскопии данными [6, 22, 32]. По этой причине нельзя исключать, что комбинация двух методов может обеспечить более высокую диагностическую и прогностическую ценность по сравнению с одной только иммуногистохимией. Например, в исследовании R. Yang et al. (2014) пациентки, у которых контрольная гистеро-

скопия показала нивелирование «признаков» ХЭ, имели больший успех ЭКО по сравнению с женщинами, у которых оценка излеченности проведена с помощью иммуногистохимии (отсутствие ПК) [75]. Также гистероскопия является способом, позволяющим проводить забор материала эндометрия под визуальным контролем [76–78]. Все же, несмотря на то что применение гистероскопии с биопсией является обязательным при очаговых поражениях эндометрия, ее эффективность до сих пор не оценена для диагностики хронического эндометрита [15, 79–83].

Ограничения исследования

В данном метаанализе существует несколько ограничений. Первое: анализ основан только на десяти РКИ и, соответственно, небольшом числе женщин; необходимо провести большее количество РКИ с большим размером выборки. Второе: неоднородность характеристик пациентов (включая циклы ЭКО и дни для переноса эмбрионов), включенных в исследование, ведет к широкой вариативности терапевтических схем ХЭ. Третье: наличие пациентов возрастом более 35 лет без поправки на возможность анеуплоидии.

Значение результатов

Проведенная в этом исследовании оценка методов диагностики и лечения хронического эндометрита как одного из часто встречающихся факторов женской infertility и особенно имплантационных неудач при проведении вспомогательных репродуктивных технологий поможет своевременно выявить данную патологию, провести адекватную терапию и повысить результативность программ экстракорпорального оплодотворения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический эндометрит может значительно снизить результативность экстракорпорального оплодотворения у infertильных женщин. При этом необходимо отметить, что рациональная антибактериальная терапия данной патологии, по-видимому, улучшает репродуктивный результат, который становится аналогичным результатам женщин с отсутствием воспалительных изменений в эндометрии.

Качество и количество исследований об ограниченном негативном влиянии лишь тяжелых форм ХЭ (плазматические клетки ≥ 5 в п/зр.) на исходы ЭКО в настоящий момент можно считать весьма спорным фактором, требующим дополнительной доказательной базы.

Будущие рандомизированные контролируемые исследования нужны для проверки эффективности необходимого объема скрининга хронического эндометрита у пациенток с infertильностью перед проведением ЭКО с целью улучшения репродуктивных исходов и увеличения частоты живорождений. Кроме того, рекомендуются дальнейшие исследования, оценивающие влияние различных степеней тяжести хронического эндометрита на исход ЭКО и целесообразность проведения гистероскопии при этой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, Resta L, Valbuena D, Simon C. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1–602.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.02.012>
- Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344–350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>
- Половнева М.И., Корнеева И.Е., Бурменская О.В. Современные методы воздействия, направленные на повышение рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными попытками экстракорпорального оплодотворения (обзор литературы). *Гинекология*. 2018;20(3):66–70. https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.66-70
- Polovneva MI, Korneeva IE, Bourmenskaya OV. Modern methods of influence at endometrial receptivity in patients with recurrent implantation failure. *Gynecology*. 2018;20(3):66–70 (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.3.66-70
- Molina NM, Sola-Leyva A, Saez-Lara MJ, Plaza-Diaz J, Tubić-Pavlović A, Romero B, Clavero A, Mozas-Moreno J, Fontes J, Altmäe S. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? *Biomolecules*. 2020;10(4):593. <https://doi.org/10.3390/biom10040593>
- Ремнёва О.В., Бельницкая О.А., Чернова А.Е., Яворская С.Д. Хронический эндометрит и infertility: коррекция природными физическими факторами Алтая. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2022;3(90):16–22. <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-16-22>
- Remneva OV, Belnitskaya OA, Chernova AE, Yavorskaya SD. Chronic endometritis and infertility: correction by natural physical factors Altai. *Mother and Child in Kuzbass*. 2022;3(90):16–22 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/2686-7338-2022-3-16-22>
- Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marroccella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323–330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>
- Коваленко Я.А., Чуприненко Л.М. Структурно-функциональная характеристика эндометрия у пациенток при проведении вспомогательных репродуктивных технологий. *Сеченовский вестник*. 2019;10(1):29–34. <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.1.29-34>
- Kovalenko YaA, Chuprinenko LM. Structural and functional features of endometrium in patients undergoing in-vitro fertilization. *Sechenov Medical Journal*. 2019;10(1):29–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/22187332.2019.1.29-34>
- Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, Crupano FM, Lepera A, Miragliotta G, Resta L. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018;79(1). <https://doi.org/10.1111/aji.12782>
- Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol*. 2021;12:748447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748447>
- Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi Choghakabodi P. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116–121. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.02.016>
- Zou Y, Li S, Ming L, Yang Y, Ye P, Zou J. The Correlation between Chronic Endometritis and Tubal-Factor Infertility. *J Clin Med*. 2022;12(1):285. <https://doi.org/10.3390/jcm12010285>
- Li Y, Xu S, Yu S, Huang C, Lin S, Chen W, Mo M, Lian R, Diao L, Ding L, Zeng Y. Diagnosis of chronic endometritis: How many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? *Am J Reprod Immunol*. 2021;85(5):e13369. <https://doi.org/10.1111/aji.13369>
- Оразов М.Р., Михалева Л.М., Семенов П.А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием. *Клин. экск. морфология*. 2020;9(2):16–25. <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
- Orazov MR, Mikhaleva LM, Semenov PA. Chronic endometritis: pathogenesis, diagnosis, management and associated infertility. *Clin. Exp. Morphology*. 2020;9(2):16–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.2.16-25>
- Xiong Y, Chen Q, Chen C, Tan J, Wang Z, Gu F, Xu Y. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2021;116(2):413–421. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.036>
- Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):243–249. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>
- Shamilova AM, Il'ina IYu, Borovkova EI, Dobrokhotova YuE. Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):243–249 (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249>
- Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016;22(5):61–69. <https://doi.org/10.17116/repro201622561-69>
- Krasnopol'skaia KV, Nazarenko TA, Ershova IYu. Modern approaches to endometrial receptivity assessment (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(5):61–69 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro201622561-69>
- Demirdag E, Guler I, Cevher Akdulum MF, Sahin E, Erdem O, Erdem A, Erdem M. Subsequent IVF outcomes following antibiotic therapy for chronic endometritis in patients with recurrent implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(12):4350–4356. <https://doi.org/10.1111/jog.15037>
- Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Nishiyama R, Yamaguchi K, Takeuchi T, Ishikawa T. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol*. 2017;78(5). <https://doi.org/10.1111/aji.12719>
- Wang WJ, Zhang H, Chen ZQ, Zhang W, Liu XM, Fang JY, Liu FJ, Kwak-Kim J. Endometrial TGF-β, IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0444-9>
- Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, Cicinelli E. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(12):2897–2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>
- Kabodmehri R, Etezadi A, Sharami SH, Ghanaei MM, Hosseinzadeh F, Heirati SFD, Pourhabibi Z. The association between chronic endometritis and uterine fibroids. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(2):653–659. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1470_21
- Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(5):509–517. <https://doi.org/10.1111/aji.12076>
- Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, Takebayashi A, Takashima A, Takahashi K, Kushima R, Zhang G, Murakami T. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0233-x>
- Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. *Гинекология*. 2018;20(6):53–59. <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>
- Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alekhin AI. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. *Gynecology*. 2018;20(6):53–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>
- Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V, De Ziegler D, Fanelli M, Bettocchi S, Nardelli C, Trojano G, Cicinelli R, Minervini CF, Leronni D, Viggiano L. Altered Gene Expression Encoding Cytochromes, Growth Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):471. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030471>

26. Singh N, Sethi A. Endometritis — Diagnosis, Treatment and its impact on fertility — A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. 2022;26(3):538–546. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20220015>
27. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(4):386–391. <https://doi.org/10.1111/aji.12277>
28. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2015;103(4):1049–1052. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.007>
29. Yasuo T, Kitaya K. Challenges in Clinical Diagnosis and Management of Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2711. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112711>
30. Farhali MM, Abdelazim IA, El-Ghazaly TE. Relation between chronic endometritis and recurrent miscarriage. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(3):116–121. <https://doi.org/10.1016/10.5114/pm.2021.109769>
31. Храмова А.Ю., Башмакова Н.В. Современный взгляд на проблему «тонкого» эндометрия: пути решения в программах ВРТ (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(4):69–76. <https://doi.org/10.17116/repro20192504169>
32. Khrantsova AY, Bashmakova NV. Global view on the problem of «thin» endometrium: solutions to the problem in assisted reproductive technology (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(4):69–76. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/repro20192504169>
33. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril*. 2019;112(1):162–173.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>
34. Mitter VR, Meier S, Rau TT, Gillon T, Mueller MD, Zwahlen M, von Wolff M, Kohl Schwartz AS. Treatment following hysteroscopy and endometrial diagnostic biopsy increases the chance for live birth in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2021;86(5):e13482. <https://doi.org/10.1111/aji.13482>
35. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D, Raz N, Ben-Tzur D, Andrisani A, Ambrosini G, Picardi N, Cataldo V, Balzani M, Cicinelli R, Noventa M, Marin L, Greco P, Resta L, Saccardi C, Buzzaccarini G, Vitagliano A; International Working Group for Standardization of Chronic Endometritis Diagnosis. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(1):219–226. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02356-1>
36. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, Li L, Diao L, Markert UR, Zeng Y. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187–196.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.001>
37. Mihara M, Yasuo T, Kitaya K. Precision Medicine for Chronic Endometritis: Computer-Aided Diagnosis Using Deep Learning Model. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(5):936. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050936>
38. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016;105(1):106–110. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.09.025>
39. Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Consistent evidence on the detrimental role of severe chronic endometritis on in vitro fertilization outcome and the reproductive improvement after antibiotic therapy: on the other hand, mild chronic endometritis appears a more intricate matter. *Fertil Steril*. 2021;116(2):345–346. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.022>
40. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, Andrisani A, Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(1):103–112.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.017>
41. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
42. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G, Chiantera V, Cicinelli E, Marinaccio M. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(9):2250. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092250>
43. Cumpston MS, McKenzie JE, Welch VA, Brennan SE. Strengthening systematic reviews in public health: guidance in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, 2nd edition. *J Public Health (Oxf)*. 2022;44(4):e588–e592. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdac036>
44. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Гречканев Г.О., Гагаева Ю.А. Клиническая эффективность бактериофаготерапии и лазеротерапии в лечении хронического неспецифического эндометрита. *Проблемы репродукции*. 2019;25(5):69–77. <https://doi.org/10.17116/repro20192505169>
45. Motovilova TM, Kachalina TS, Grechkanov GO, Gagaeva YuA. Clinical efficacy of bacteriophage and laser therapy in the treatment of chronic endometritis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25(5):69–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20192505169>
46. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, Takebayashi A, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Kaku S, Kushima R, Murakami T. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y>. PMID: 33663485; PMCID: PMC7934457
47. Fan X, Li X, Li Y, Liao J, Chen H, Li Y, Lu GX, Lin G, Gong F. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1103–1111. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.006>
48. Zhang Y, Xu H, Liu Y, Zheng S, Zhao W, Wu D, Lei L, Chen G. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol*. 2019;82(5):e13177. <https://doi.org/10.1111/aji.13177>
49. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2018;18(1):40–50. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12249>
50. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, Morales R, Diaz M, Aranda FI, Llacer J, Bernabeu R. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:25–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.05.045>
51. Franasiak JM. Chronic endometritis is associated with an altered microbiome, but what about treatment and clinical outcomes? *Fertil Steril*. 2019;112(4):649–650. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.06.019>
52. Młodzik N, Lukaszuk K, Sieg W, Jakiel G, Smolarczyk R. Endometrial microbiota — do they mean more than we have expected? *Ginek Pol*. 2020;91(1):45–48. <https://doi.org/10.5603/GP.2020.0010>
53. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine microbiota: residents, tourists, or invaders? *Front Immunol*. 2018;9:208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>
54. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, Trummer C, Zachhuber V, Leber B, Horvath A, Pieber TR, Gorkiewicz G, Stadlbauer V, Obermayer-Pietsch B. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A pilot study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>
55. Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1445–1446. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.03.025>

54. Song D, He Y, Wang Y, Liu Z, Xia E, Huang X, Xiao Y, Li TC. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1549–1556. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.12.019>
55. Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, Loizzi V, Cormio G, Marinaccio M, Trojano G, Crupano FM, Francescato R, Vitagliano A, Resta L. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(7):1346–1350. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.01.012>
56. Kushnir VA, Solouki S, Sarig-Meth T, Vega MG, Albertini DF, Darmon SK, Deligdisch L, Barad DH, Gleicher N. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677. <https://doi.org/10.1111/aji.12508>
57. Боровиков И.О., Кравцова Е.И., Булгакова В.П., Боровикова О.И., Бирюкова М.И. Возможности коррекции локального иммунного статуса у пациенток с хроническим эндометритом. *Медицинская иммунология*. 2022. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POC-2590>
58. Borovikov IO, Kravtsova EI, Bulgakova VP, Borovikova OI, Biryukova MI. Possibilities of correction of local immune status in patients with chronic endometritis. *Medical Immunology (Russia)*. 2022. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POC-2590>
59. Vitagliano A, Cialdella M, Cicinelli R, Santarsiero CM, Greco P, Buzzaccarini G, Noventa M, Cicinelli E. Association between endometrial polyps and chronic endometritis: is it time for a paradigm shift in the pathophysiology of endometrial polyps in pre-menopausal women? Results of a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(12):2182. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122182>
60. Ishida M, Takebayashi A, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, Tsuta K, Murakami T. Induction of the epithelial-mesenchymal transition in the endometrium by chronic endometritis in infertile patients. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249775>
61. Gou J, Hu T, Li L, Xue L, Zhao X, Yi T, Li Z. Role of epithelial-mesenchymal transition regulated by twist basic helix-loop-helix transcription factor 2 (Twist2) in embryo implantation in mice. *Reprod Fertil Dev*. 2019;31(5):932–940. <https://doi.org/10.1071/RD18314>
62. Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):251–257. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.019>
63. Маслова М.А., Павлович С.В., Смольникова В.Ю. Современные подходы к диагностике и лечению нарушений рецепторного аппарата эндометрия у пациенток с повторными неудачами имплантации. *Акушерство и гинекология*. 2021;3:26–35. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.3.26-35>
64. Maslova MA, Pavlovich SV, Smolnikova VYu. Current approaches to diagnosing and treating endometrial receptor apparatus disorders in patients with recurrent implantation failures. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2021;3:26–35 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.26-35>
65. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: Is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(1). <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12597>
66. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med*. 2013;11:154. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-154>
67. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л., Чуприненко Л.М., Каспарян Р.А., Копытко Е.Е., Дьякова Т.Г. Неoadъювантная диагностика и лечение хронического эндометрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018;25(1):23–29. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>
68. Krutova VA, Chulkova AM, Vanyan DL, Chuprinenko LM, Kasparyan RA, Kopytko EE, Dyakova TG. Neoadjuvant diagnosis and management of chronic endometritis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2018;25(1):23–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-1-23-29>
69. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blagancje M, Viganò P, Papaleo E, Scioscia M, Cavallin F, Ambrosini G, Cozzolino M. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):673–683. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1383-2>
70. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М., Копылова А.А., Глушаков Р.И., Будилковская О.В., Крысанова А.А., Горский А.Г., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. *Акушерство и гинекология*. 2022;2:91–100. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>
71. Tapilskaya NI, Tolibova GK, Savicheva AM, Kopylova AA, Glushakov RI, Budilovskaya OV, Krysanova AA, Gorsky AG, Gzgzyn AM, Kogan IYu. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2022;2:91–100 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.2.91-100>
72. Padula F, Laganà AS, Vitale SG, D'Emidio L, Coco C, Giannarelli D, Cariola M, Favilli A, Giorlandino C. The introduction of the absolute risk for the detection of fetal aneuploidies in the first-trimester screening. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(10):1249–1253. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2016.1210123>
73. Hirata K, Kimura F, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hanada T, Takebayashi A, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Kaku S, Kushima R, Murakami T. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):94. <http://dx.doi.org/10.1186/s12905-021-01239-y>
74. Drizi A, Djokovic D, Laganà AS, van Herendael B. Impaired inflammatory state of the endometrium: a multifaceted approach to endometrial inflammation. Current insights and future directions. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):90–100. <http://dx.doi.org/10.5114/pm.2020.97863>
75. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Рубинина Э.Р., Горринг Х.И., Воронов В.А. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки. *Медицинский Совет*. 2020;3:115–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>
76. Borovikov IO, Kutsenko II, Bulgakova VP, Rubina ER, Gorring HI, Voronov VA. Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience. *Medical Council*. 2020;3:115–121 (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-3-115-121>
77. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250–256. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2020.5779>
78. Эллинади В.Н., Феоктистов А.А., Казанцев В.А., Обидняк Д.М. Прогностическое значение двух клинико-морфологических форм хронического эндометрита — полиповидного и фолликулярного при экстракорпоральном оплодотворении. *Проблемы репродукции*. 2020;26(1):55–58. <https://doi.org/10.17116/repro20202601155>
79. Ellinidi VN, Feoktistov AA, Kazantsev VA, Obidniak DM. Prognostic value of two morphological forms of chronic endometritis: polypoid and follicular one. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(1):55–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202601155>
80. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. From the Global Community of Hysteroscopy Guidelines Committee. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.017>
81. Yang R, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(6):1363–1369. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3131-2>
82. McQueen DB, Maniar KP, Hutchinson A, Confino R, Bernardi L, Pavone ME. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes. *Fertil Steril*. 2021;116(3):855–861. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.036>
83. Abdallah KS, Gadalla MA, Breijer M, Mol BWJ. Uterine distension media for outpatient hysteroscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD006604. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006604.pub2>
84. Saccardi C, Vitagliano A, Marchetti M, Lo Turco A, Tosatto S, Palumbo M, De Lorenzo LS, Vitale SG, Scioscia M, Noventa M. Endometrial cancer risk prediction according to indication of diagnostic hysteroscopy

- in post-menopausal women. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5):257. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050257>
79. Klimaszuk K, Svarre Nielsen H, Wender-Ozegowska E, Kedzia M. Chronic endometritis — is it time to clarify diagnostic criteria? *Ginek Pol.* 2023;94(2):152–157. <https://doi.org/10.5603/GP.a2022.0147>.
 80. Carugno J, Marbin SJ, Lagan A AS, Vitale SG, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Haimovich S. New development on hysteroscopy for endometrial cancer diagnosis: state of the art. *Minerva Med.* 2021;112(1):12–19. <https://doi.org/10.3390/10.23736/S0026-4806.20.07123-2>
 81. Luerti M, Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, Angioni S, Garuti G, De Angelis C; Italian School of Minimally Invasive Gynecological Surgery Hysteroscopists Group. Effectiveness of hysteroscopic

- techniques for endometrial polyp removal: the Italian multicenter trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(6):1169–1176. <https://doi.org/10.3390/10.1016/j.jmig.2018.12.002>
82. Murtiniger M, Wirleitner B, Spitzer D, Bralo H, Miglar S, Schuff M. Diagnosing chronic endometritis: when simplification fails to clarify. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(3):hoac023. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac023>
 83. Kuroda K, Yamanaka A, Takamizawa S, Nakao K, Kuribayashi Y, Nakagawa K, Nojiri S, Nishi H, Sugiyama R. Prevalence of and risk factors for chronic endometritis in patients with intrauterine disorders after hysteroscopic surgery. *Fertil Steril.* 2022;118(3):568–575. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.05.029>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Локшин Вячеслав Натанович — доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, генеральный директор товарищества с ограниченной ответственностью «Международный клинический центр репродуктологии “Persona”».

<https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

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.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Боровиков Игорь Олегович — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Булгакова Вера Павловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Vyacheslav N. Lokshin — Dr. Sci. (Med.), Prof., academician, National Academy of Sciences, Republic of Kazakhstan; Director General, “Persona” International Clinical Center for Reproductive Medicine.

<https://orcid.org/0000-0002-4792-5380>

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Igor O. Borovikov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Vera P. Bulgakova — postgraduate student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-8388-8644>

Кравцова Елена Иосифовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Бирюкова Мария Игоревна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1941-0571>

Боровикова Ольга Игоревна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

Никогда Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0068-3385>

Elena I. Kravtsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Maria I. Biryukova — postgraduate student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-1941-0571>

Olga I. Borovikova — postgraduate student, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7275-9388>

Julia V. Nikogda — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-0068-3385>



Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишена вульвы: проспективное когортное исследование

Е.В. Колесникова¹, А.В. Жаров^{1,2}, М.А. Пенжоян¹, Д.И. Дуплеева³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350055, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных Партизан, д. 6, к. 2, г. Краснодар, 350012, Россия

³ Общество с ограниченной ответственностью «Окси-центр», ул. Красных Партизан, д. 555, 350012, г. Краснодар, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Сегодня отсутствует единая клиническая классификация склеротического лишена вульвы. Выделение патогенетически и клинически различных вариантов его течения может позволить разработать новые подходы к терапии заболевания. **Цель исследования** — разработка патогенетической терапии склерозирующего варианта течения склеротического лишена вульвы с учетом его клинико-иммунологических характеристик. **Методы.** Проспективное когортное исследование проводилось с 2018 по 2022 год на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Из 292 пациенток в возрасте от 20 до 70 лет с гистологически подтвержденным диагнозом «Склеротический лишень вульвы» после проведения клинического обследования с применением «Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков склеротического лишена вульвы» были отобраны 154 больные со склерозирующим вариантом течения заболевания. Группу контроля составили 30 женщин той же возрастной категории без склеротического лишена вульвы, с учетом критериев исключения. Проводилась клиническая оценка (в баллах) объективных и субъективных критериев, характерных для данного варианта склеротического лишена вульвы, а также оценка уровня цитокинов (интерлейкин-20, интерлейкин-23, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли α , интерферон- γ) в периферической крови исследуемых из основной и контрольной групп. Через 1 месяц после проведения иммунотерапии дезоксирибонуклеатом натрия оценивалась ее клиническая (с помощью Числовой рейтинговой шкалы для боли (вульводинии) и балльной оценки выраженности зуда вульвы) и иммунологическая (повторная оценка уровня исследуемых цитокинов) эффективность. Анализ и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программы «Graph Pad Prism version 6.0» (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). **Результаты.** Для больных со склерозирующим вариантом склеротического лишена вульвы более характерна депигментация кожи вульвы на фоне ее склероза и утолщения в сравнении с атрофией вульвы. При этом стеноз преддверия влагалища либо отсутствует (51,3 %), либо преимущественно соответствует I степени и менее характерен, чем депигментация и даже атрофия кожи. Из субъективных признаков характерен выраженный зуд вульвы при отсутствии либо умеренно выраженной (у 68,1 %) вульводинии. Иммунологическое исследование показало статистически значимое увеличение уровня интерлейкина-20 ($p < 0,0001$), интерлейкина-23 ($p < 0,0001$), интерферона- γ ($p < 0,03$), фактора некроза опухоли α ($p < 0,009$) относительно группы контроля у пациенток с максимальным склерозом в тканях, наряду со статистически значимым ($p < 0,01$) снижением уровня противовоспалительного интерлейкина-10. Иммунологическая эффективность дезоксирибонуклеата натрия подтверждена статистически значимым, относительно исходных показателей, снижением уровня интерлейкина-20 ($p < 0,0001$), интерферона- γ и фактора некроза опухоли α ($p < 0,002$), интерлейкина-23 ($p < 0,012$) с отсутствием после лечения статистических различий с показателями контрольной группы (за исключением интерлейкина-23, уровень которого после терапии хоть и снизился, но остался статистически выше ($p < 0,01$) показателя контрольной группы). Клиническая эффективность иммунотерапии подтверждена статистически значимым ($p < 0,001$) снижением выраженности вульводинии и зуда вульвы после проведенного лечения. **Заключение.** Полученные данные указывают на наличие характерных клинических особенностей и иммунологических отличий относительно нормы у женщин со склерозирующим вариантом склеротического лишена вульвы, что обосновывает применение при данном варианте дезоксирибонуклеата натрия, клинико-иммунологическая эффективность которого была подтверждена результатами проведенного исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: склеротический лишень, лишай склероатрофический, вульва, цитокины, иммунопатогенез, иммунотерапия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян М.А., Дуплеева Д.И. Иммунопатогенез и иммунотерапия склерозирующего варианта течения склеротического лишена вульвы: проспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 41–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора. Данные не являются общедоступными, так как они содержат информацию, которая может поставить под угрозу конфиденциальность участников исследования.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

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 № 103 от 12.10.2021 г. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ВКЛАД АВТОРОВ: Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева — разработка концепции и дизайна исследования; Е.В. Колесникова, А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева — сбор данных, ресурсное обеспечение исследования; Е.В. Колесникова — подготовка визуализации данных; Е.В. Колесникова, А.В. Жаров — анализ и интерпретация результатов; Е.В. Колесникова — обзор литературы, проведение статистического анализа; Е.В. Колесникова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А.В. Жаров, М.А. Пенжоян, Д.И. Дуплеева — 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:** Колесникова Екатерина Викторовна, e-mail: jokagyno@rambler.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 12.01.2023 / Получена после доработки: 03.08.2023 / Принята к публикации: 04.09.2023

Immune pathogenesis and immune therapy of a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study

Ekaterina V. Kolesnikova¹, Alexander V. Zharov^{1,2}, Milena A. Penzhoyan¹, Daria I. Dupleeva³

¹Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str. 4, Krasnodar, 350055, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

³Oxy-Center, Krasnykh Partizan str., 555, 350012, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Background. Today, no unified clinical classification of vulvar lichen sclerosis is registered (is yet to be registered?). Isolation of pathogenetically and clinically different variants of its course enable new approaches to the treatment to be developed. **Objective.** To develop a pathogenetic therapy for the sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis, taking into account its clinical and immunological characteristics. **Methods.** A prospective cohort study was conducted from 2018 to 2022 on the basis of Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia. 292 patients aged 20 to 70 years were histologically diagnosed with vulvar lichen sclerosis. After a clinical examination using the scale for assessing subjective and objective clinical signs of vulvar lichen sclerosis, 154 patients with a sclerosing variant of the disease course were selected for the study. The control cohort consisted of 30 women of the same age category without vulvar lichen sclerosis, taking into account the exclusion criteria. The study involved a clinical assessment (in points) of objective and subjective criteria characteristic of this variant of vulvar lichen sclerosis, as well as an assessment of the level of cytokines (interleukin-20; interleukin-23; interleukin-10; tumor necrosis factor α , interferon γ) in peripheral blood of the patients from the main and control groups. One month after the immunotherapy with sodium deoxyribonucleate, the authors evaluated its clinical efficacy (using Numerical rating scale for pain (vulvodynia) and Vulvar pruritus severity scale) and immunological efficacy (repeated assessment of the level of the studied cytokines). Analysis and statistical processing of the obtained data were performed using Graph Pad Prism version 6.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). **Results.** Depigmentation of the vulvar skin against the background of vulvar sclerosis and thickening features a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis compared to vulvar atrophy. Stenosis of the vaginal vestibule is either absent (51.3%) or predominantly corresponds to grade I, and is less specific than depigmentation and even skin atrophy. The subjective signs include a severe vulvar pruritus without or with moderately expressed (in 68.1%) vulvodynia. An immunological study showed a statistically significant increase in the level of interleukin-20 ($p < 0.0001$), interleukin-23 ($p < 0.0001$), interferon- γ ($p < 0.03$), tumor necrosis factor α ($p < 0.009$) in patients with maximal tissue sclerosis with respect to the control group, along with a statistically significant decrease in the level of anti-inflammatory interleukin-10 ($p < 0.01$). The immunological efficacy of sodium deoxyribonucleate was confirmed by a statistically significant (compared to baseline) decrease in interleukin-20 ($p < 0.0001$), interferon- γ and tumor necrosis factor α ($p < 0.002$), interleukin-23 ($p < 0.012$) without statistical differences with the control group (except for interleukin-23, the level of which decreased after therapy but remained statistically higher ($p < 0.01$) than in the control group). Clinical efficacy of immunotherapy was confirmed by a statistically significant ($p < 0.001$) reduction in vulvodynia and vulvar pruritus after the treatment. **Conclusion.** The obtained data demonstrate characteristic clinical features and immunological differences in relation to the norm in women with the sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis, thereby justifying the use of sodium deoxyribonucleate in this variant with confirmed clinical and immunological efficacy.

KEYWORDS: lichen sclerosis, vulvar lichen sclerosis, vulva, cytokines, immune pathogenesis, immune therapy

FOR CITATION: Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. Immune Pathogenesis and Immune Therapy of Sclerosing Variant of Vulvar Lichen Sclerosis: a Prospective Cohort Study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 41–53. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-41-53>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data is not publicly available, as it contains information that can potentially violate the privacy of the participants.

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 Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 13 of October 12, 2021. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study for the publication of a description of clinical cases and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. — concept statement and contribution to the scientific layout; Kolesnikova E.V., Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.I. — data collection, research resourcing; Kolesnikova E.V. — data visualization; Kolesnikova E.V., Zharov A.V. — analysis and interpretation of the results; Kolesnikova E.V. — literature review, statistical analysis; Kolesnikova E.V. — drafting the manuscript and preparing its final version; Zharov A.V., Penzhoyan M.A., Dupleeva D.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: Ekaterina V. Kolesnikova, e-mail: jokagyno@rambler.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 12.01.2023 / **Revised:** 03.08.2023 / **Accepted:** 04.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Склеротический лихен вульвы (СЛВ) рассматривается как хроническое воспалительное аутоиммунное генетически детерминированное заболевание с эпизодами ремиссий и обострений [1]. Основными клиническими проявлениями заболевания являются прогрессирующая атрофия наружных половых органов с фиброзированием и склерозированием тканей, приводящих к функциональным нарушениям и развитию сексуальной дисфункции, значительно снижающих качество жизни пациенток¹ [2, 3]. Кроме того, в 5% случаев на фоне СЛВ может развиваться плоскоклеточный рак вульвы [4]. При этом СЛВ остается одной из наименее изученных междисциплинарных проблем современной медицины [1]. Так, на сегодня отсутствует общепринятая классификация СЛВ, что подчеркивается в Клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2020 г. «Лишай склеротический и атрофический». Стандартная терапия назначается всем пациентам, независимо от особенностей клинического течения заболевания и без учета иммунных нарушений, лежащих в основе заболевания [5–7], что во многом обуславливает недостаточную ее эффективность [8–10] и зачастую разнонаправленные результаты предлагаемых методов лечения [11, 12]. Несмотря на то что некоторые авторы не исключают возможную роль инфекционных, нейрогенных и других факторов развития заболевания [13, 14], лидирующими остаются иммунная (аутоиммунная) и генетическая теории [15, 16]. Это указывает на необходимость более углубленного изучения иммунопатогенеза заболевания, а также на перспективу применения при данной патологии иммунотерапии.

В связи с отсутствием единой клинической классификации СЛВ наряду с имеющимися различиями в клинической картине заболевания на основании разработанной ранее Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков СЛ вульвы [17] нами было предложено выделять 3 клинических варианта СЛ вульвы (склерозирующий, склероатрофический и атрофический). В данной статье представлены особенности иммунопатогенеза склерозирующего варианта СЛВ

и возможности иммунокоррекции указанного варианта заболевания.

Цель исследования — разработка патогенетической терапии склерозирующего варианта течения склеротического лихена вульвы с учетом его клинико-иммунологических характеристик.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн работы построен в виде проспективного когортного исследования 292 больных склеротическим лихеном вульвы в возрасте от 20 до 70 лет и 30 условно здоровых женщин того же возраста (группа контроля).

Условия проведения исследования.

Прием и обследование пациенток проводились в женской консультации роддома № 5 (Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края) и клинике общества с ограниченной ответственностью «Окси-центр», лабораторные исследования выполнены в научно-исследовательской лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края в период с 2018 по 2022 г. Анализ полученных результатов проводился на базе кафедры 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.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст от 20 до 70 лет, склерозирующий вариант течения СЛВ, отсутствие в анамнезе иммунотерапии в течение года.

Критерии исключения

Наличие вирусных инфекций (папилломавирусной и герпетической инфекции уrogenитального тракта),

¹ Chamli A, Souissi A. *Lichen Sclerosus*. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

инфекций, передаваемых половым путем: острый вульвовагинит; онкологические заболевания; тяжелая экстрагенитальная патология; беременность.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Критериями соответствия приняты подтвержденные при клиническом и морфологическом исследовании признаки СЛВ. Склерозирующий вариант течения СЛВ определяли на основании разработанной Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков СЛВ [17]. Критерии не включения подтверждены лабораторными исследованиями.

Подбор участников в группы

Подбор участников в группы проводился на основании клинико-анамнестических данных пациенток, результатов оценки по шкале субъективных и объективных клинических признаков СЛВ, а также результатов лабораторных и морфологических исследований. На основании проведенных исследований, с учетом критериев включения и исключения, была отобрана *основная исследуемая группа* больных со склерозирующим вариантом течения СЛВ ($n = 154$). В ходе проводимого иммунологического исследования (определение уровней цитокинов интерлейкина-20 (IL-20), интерлейкина-23 (IL-23), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерферона γ (IFN- γ) в периферической крови исследуемых) ввиду четкой зависимости величин исследуемых показателей от степени выраженности склеротических изменений тканей вульвы (в результате клинической оценки) возникла необходимость ранжирования больных основной исследуемой группы на две подгруппы: А — склерозирующий вариант СЛВ с минимальными склеротическими признаками, $n = 59$ (клинически имелись незначительное утолщение (до 3 мм) и склероз тканей вульвы без распространения на промежность), и В — склерозирующий вариант СЛВ с выраженными склеротическими признаками, $n = 95$ (клинически — кожа вульвы утолщена до 3–5 мм и больше, с грубыми склеротическими изменениями от 80 до 100% площади вульвы, с переходом на кожу промежности и перианальной области). Исследуемые цитокины были выбраны в связи с их участием в развитии патологических процессов в коже² [18–20], в том числе в аутоиммунных процессах [21–24].

Несмотря на то что цитокины исходно регулируют защитные воспалительные реакции на локальном уровне, при длительном прогрессирующем течении воспалительного процесса они поступают в системный кровоток, где также реализуют свои эффекты. Последнее обуславливает возможность определения уровня цитокинов в периферической крови для оценки локальных патологических процессов [25], что было подтверждено многочисленными исследованиями уровня цитокинов в сыворотке крови у больных с патологическими процессами в коже, в том числе и у больных СЛВ [26–28]. После проведения имму-

нологического исследования в основной и контрольной группах, с учетом полученных результатов, всем пациенткам из основной группы был проведен курс иммунотерапии препаратом ДНК эукариот (МНО: дезоксирибонуклеат натрия). Препарат применяли внутримышечно по 1 ампуле (15 мг/мл) 1 раз в день с интервалом в 48 часов, всего на курс — 10 инъекций. Через 1 месяц после иммунотерапии проводилось повторное исследование содержания цитокинов в плазме крови больных из основной исследуемой группы.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Основным показателем исследования являлось выявление и подробная характеристика клинических и иммунологических характеристик склерозирующего варианта СЛВ с последующей оценкой клинико-иммунологической эффективности иммунотерапии, определяемой по степени снижения или отсутствия основных клинических симптомов заболевания (зуд вульвы и поверхностная вульводина), а также по степени изменений цитокинового профиля в крови больных после проведенного лечения.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования получить не предполагалось.

Методы измерения целевых показателей

Оценка выраженности поверхностной вульводины проводилась с помощью Числовой рейтинговой шкалы для боли (Visual Analog Scale for pain, VAS) [28], представленной горизонтальной линией с отмеченными на ней цифрами от 0 до 10, где 0 — «отсутствие боли», 5 — «умеренная боль» и 10 — «сильнейшая боль, какую только можно представить». Критериям тяжести зуда вульвы присваивался соответствующий балл (для проведения статистической обработки): отсутствие зуда вульвы (0 баллов); легкий зуд (1 балл) — незначительный зуд в передней и, реже, задней половине вульвы, не усиливающийся ночью и самостоятельно проходящий; умеренный зуд (2 балла) — затрагивает все отделы вульвы, а также промежность и перианальную область, может усиливаться ночью, однако применение эмоленов и выполнение гигиенических рекомендаций позволяют добиться хорошего лечебного эффекта; тяжелый зуд (3 балла) — затрагивает вульву, промежность, перианальную область, нередко переходит на генито-феморальные и паховые складки, крайне интенсивный и днем, и ночью, часто сопровождается возникновением экскориаций с их инфицированием. Другим объективным клиническим критериям (стеноз преддверия влагалища, депигментация, атрофия вульвы) также присваивались баллы от 0 (отсутствие признака) до 3 (максимальная выраженность признака). Исследование содержания цитокинов в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с применением фотометра Multiscan FC (производство Финляндия), а также тест-систем «R&D Systems» (США) и «Bender

² Симбирцев А.С. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*. 2013;1(3):18–41.

Medsystems» (Австрия). Полученные данные фиксировались в электронных журналах и специальных картах больных.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В задачи данного исследования не входило определение клиничко-анамнестических предикторов возникновения склерозирующего варианта течения СЛВ. Факторы, которые могли бы исказить результаты иммунологического исследования (инфекционные процессы, аутоиммунные заболевания, тяжелая соматическая патология, беременность, ранее проводимая иммунотерапия) исходно были отнесены к критериям исключения и отсутствовали у исследуемых пациенток.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывали.

Статистические методы

Анализ и статистическая обработка полученных данных проводились с использованием программы «Graph Pad Prism version 6.0» (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, США). Оценку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. С учетом ненормального распределения выборки мерой центральной тенденции для описания распределения количественных признаков была выбрана медиана (Me), а интервальная оценка представлялась в виде интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Результаты представлены в виде Me (Q25 и Q75). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для описания данных использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения групп по количественным признакам использовались непараметрические U-критерий Манна — Уитни (при сравнении исследуемой и контрольной группы) и T-критерий Вилкоксона. Различия определяли значимыми при $p < 0,05$; незначимыми — при $p > 0,15$; в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,15$) обнаруженные эффекты обсуждали как тенденции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Формирование выборки исследуемых проводилось на основании клиничко-анамнестических данных больных СЛВ с учетом критериев включения и исключения, а также на основе применения Шкалы оценки субъективных и объективных клинических признаков СЛВ [17], позволяющей клинически определить вариант течения заболевания. В результате из 292 больных СЛВ были отобраны 154 пациентки со склерозирующим вариантом его течения с целью оценки характерных клинических особенностей, а также цитокинового статуса пациенток в сравнении с группой контроля (30 условно здоровых женщин той же возрастной категории). Исключены из данного исследования были пациентки с атрофическим ($n = 101$) и склероатрофическим ($n = 37$) вариантами течения СЛВ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования.

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

Сокращение: СЛВ — склеротический лихен вульвы.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

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

Abbreviation: СЛВ — vulvar lichen sclerosus

Таблица 1. Выраженность поверхностной вульводинарии у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы

Table 1. Severity of superficial vulvodinia in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis

Балл	Вульводинария (количество пациенток, n (%))
«0» — отсутствие боли	25 (16,2 %)
«1»	0
«2»	0
«3»	10 (6,5 %)
«4»	0
«5» — умеренная боль	105 (68,1 %)
«6»	0
«7»	9 (5,8 %)
«8»	0
«9»	0
«10» — сильнейшая боль	5 (3,2 %)
Всего	154
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (0,00–5,00)

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

Характеристики выборки групп исследования

Медиана (Me (Q25–Q75)) возраста пациенток в подгруппах А, В и контрольной группе составила, соответственно, 57,50 (46,25–61,75), 50,50 (43,75–58,25) и 44,00 (35,00–58,50) года. При этом различия по возрасту между подгруппами А, В и группой контроля были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Основные результаты исследования

Результаты опроса больных со склерозирующим вариантом СЛВ с применением Числовой рейтинговой шкалы для боли в отношении выраженности *поверхностной вульводинарии* представлены в таблице 1.

Как видно из представленной таблицы, поверхностная вульводинария полностью отсутствовала у 16,2% пациенток, большая часть больных склерозирующим вариантом СЛВ отмечала умеренную выраженность симптома, и лишь 5 пациенток (3,2%) охарактеризовали вульводинарию, как сильнейшую.

В то же время при оценке выраженности зуда вульвы у пациенток с данным вариантом течения СЛВ отмечалась противоположная тенденция (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, полное отсутствие зуда не отметила ни одна пациентка со склерозирующим вариантом течения СЛВ, в то время как больше 2/3 исследуемых указали на наличие умеренного зуда, а 12 женщин имели тяжелый, нестерпимый зуд вульвы, значительно снижающий качество их жизни. Результаты оценки основных объективных симптомов склерозирующего варианта течения СЛВ, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что депигментация кожи вульвы и промежности в той или иной степени отмечалась у всех 154 исследуемых пациенток, причем наиболее часто (почти в половине случаев) имела место умеренно выраженная депигментация, в то время как для атрофического варианта течения СЛВ данный признак не является характерным [29, 30].

Таблица 2. Распределение объективных клинических проявлений и степени их тяжести у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы

Table 2. Distribution of objective clinical signs and their severity in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis

Проявления (баллы)	Количество пациенток, n (%)
Зуд вульвы	
Отсутствует (0)	0
Легкий зуд (1 балл)	39 (25,3 %)
Умеренный зуд (2)	103 (66,9 %)
Тяжелый зуд (3)	12 (7,8 %)
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (1,25–2,00)
Всего	154
Депигментация	
Отсутствует (0)	0 %
Слабо выраженная (1)	59 (38,3 %)
Умеренно выраженная (2)	67 (43,5 %)
Ярко выраженная (3)	28 (18,2 %)
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (1,00–2,00)
Всего	154
Атрофия вульвы	
Отсутствует (0)	27 (17,5 %)
Начальная атрофия (1)	59 (38,3 %)
Промежуточная атрофия (2)	48 (31,2 %)
Окончательная атрофия (3)	20 (13,0 %)
Me (Q0,25–Q0,75)	1,00 (1,00–2,00)
Всего	154
Стеноз преддверия влагалища	
Стеноза нет (0.)	79 (51,3 %)
Стеноз I степени (1)	59 (38,3 %)
Стеноз II степени (2)	12 (7,8 %)
Стеноз III степени (3)	4 (2,6 %)
Me (Q0,25–Q0,75)	0,00 (0,00–1,00)
Всего	154

Примечания: таблица составлена авторами; различия между показателем атрофии и депигментации, а также атрофии и стеноза преддверия статистически значимы ($p < 0,001$); различия между показателем депигментации и стеноза статистически значимы ($p < 0,001$); различия между показателем депигментации и зуда вульвы статистически не значимы ($p > 0,3$).

Notes: compiled by the authors; differences between atrophy and depigmentation, as well as atrophy and stenosis of the vaginal vestibule are statistically significant ($p < 0.001$); differences between depigmentation and stenosis are statistically significant ($p < 0.001$); differences between depigmentation and vulvar pruritus are statistically insignificant ($p > 0.3$).

В то же время характерные для атрофического варианта гипоплазия/аплазия малых половых губ и клитора имели место лишь у 13 % больных с длительным течением заболевания. Атрофия же кожи вульвы почти в половине случаев склеротического варианта СЛВ имела место только в начальной стадии.

Что касается стеноза преддверия влагалища, то, как видно из таблицы 2, III степень имели только 4 пациентки из 154, в то время как у половины пациенток со склерозирующим вариантом течения СЛВ вовсе отсутствовали признаки стеноза влагалища. При этом показатель зуда вульвы при склерозирующем варианте СЛВ имеет тенденции к увеличению ($p < 0,15$) в сравнении с показателем атрофии вульвы и стеноза преддверия влагалища, в то время как показатель депигментации тканей вульвы статистически значимо ($p < 0,001$) выше показателей атрофии вульвы и стеноза.

На рисунке 2 представлены фотоизображения тканей вульвы больных со склерозирующим вариантом течения СЛВ с характерными изменениями тканей вульвы.

Что касается оценки уровней исследуемых цитокинов, то при склерозирующем варианте СЛВ отмечено статистически значимое отклонение показателей исследуемых цитокинов от контрольного уровня в виде значительного

увеличения IL-20 (в 3,9 раза, $p < 0,0001$), IL-23 (в 2,1 раза, $p < 0,001$), TNF- α (в 2,8 раза, $p < 0,009$) и IFN- γ (в 1,7 раза, $p < 0,01$) наряду со снижением противовоспалительного IL-10 (в 2,4 раза, $p < 0,01$) в подгруппе В с выраженными склеротическими изменениями в тканях вульвы. В то же время уровни большинства исследуемых провоспалительных цитокинов в подгруппе А лишь имели тенденцию к увеличению, как и тенденцию к снижению противовоспалительного IL-10, однако и в этой подгруппе отмечено увеличение содержания TNF- α (в 1,4 раза, $p < 0,003$) относительно показателей контрольной группы (табл. 3).

На рисунке 3 представлены установленные в результате проведенного исследования *цитокиновые биомаркеры склерозирующего варианта течения СЛВ с учетом выраженности склеротических изменений*.

Выбор в качестве препарата для иммунотерапии дезоксирибонуклеата натрия обоснован его иммунорегулятор-

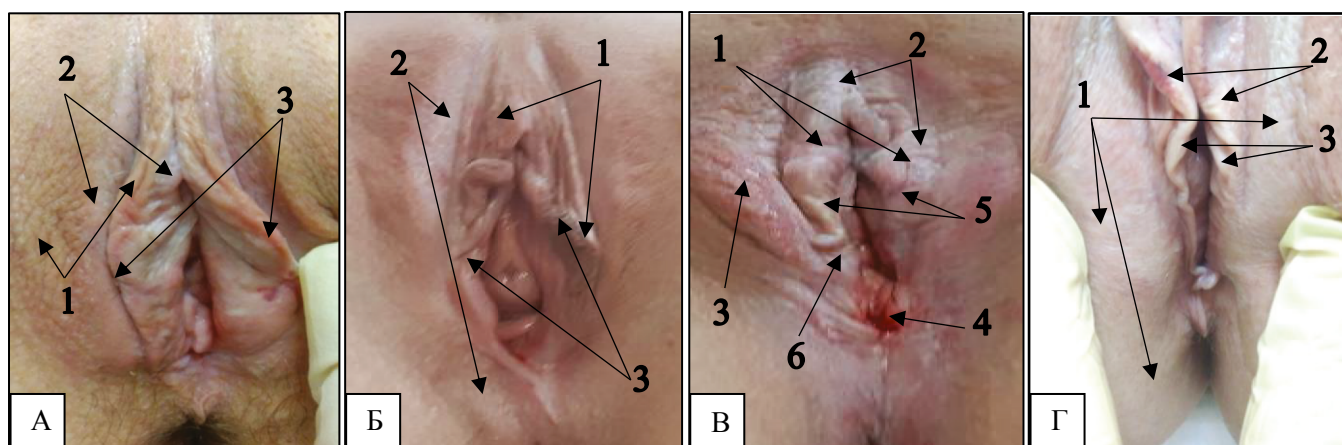


Рис. 2. Фотоизображения тканей вульвы больных со склерозирующим вариантом течения склеротического лишая вульвы со сходными клиническими признаками в виде депигментации, утолщения и склероза тканей вульвы при сохранении малых половых губ и отсутствии выраженных атрофических изменений: А — 34 года, длительность заболевания 3 года, умеренное утолщение и склероз кожи (1), умеренная депигментация (2) при отсутствии атрофии кожи и гипоплазии половых губ (3); Б — 37 лет, длительность процесса 2 года, незначительное утолщение (1) и депигментация (2) кожи при отсутствии атрофии кожи и небольшой гипоплазии половых губ (3); В — 59 лет, длительность заболевания 21 год, выраженные склероз (1) и депигментация (2) кожи с изменениями по типу «шагреневой» (3), с кровоточащей трещиной кожи в области задней спайки (4), истончения (атрофии) кожи нет, но имеется выраженная гипоплазия малых половых губ и клитора (5) вследствие длительности процесса и выраженных склеротических изменений в тканях, а также стеноз преддверия влагалища II степени (6); Г — 35 лет, длительность процесса 8 лет, выраженная депигментация с переходом на промежность и перианальную область (1), утолщение и склероз кожи (2) при отсутствии атрофии кожи и небольшой гипоплазии малых половых губ (3)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. Photos of vulvar tissues of patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus with similar clinical signs in the form of depigmentation, thickening and sclerosis of vulvar tissues with preserved labia minora and without marked atrophic changes: А: 34 years old, duration of the disease — 3 years, moderate thickening and sclerosis of the skin (1), moderate depigmentation (2) in the absence of skin atrophy and labial hypoplasia (3); Б: 37 years old, duration of the disease — 2 years, slight thickening (1) and depigmentation (2) of the skin in the absence of skin atrophy and slight labial hypoplasia (3); В: 59 years old, duration of the disease — 21 years, marked sclerosis (1) and depigmentation (2) of the skin with “shagreen” type changes (3), with bleeding skin fissure in the area of the posterior commissure (4), without thinning (atrophy) of the skin but with marked hypoplasia of the labia minora and clitoris (5) due to the duration of the process and pronounced sclerotic changes in the tissues, as well as stenosis of the vaginal vestibule, grade II (6); Г: 35 years old, duration of the disease — 8 years, marked depigmentation with transition to the perineum and perianal area (1), thickening and sclerosis of the skin (2) in the absence of skin atrophy and slight hypoplasia of the labia minora (3)

Note: photos taken by the authors.

Таблица 3. Содержание цитокинов в плазме крови пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишая вульвы, Me (Q0,25–Q0,75)

Table 3. Cytokine content in blood plasma of patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis, Me (Q0.25–Q0.75)

Показатель	Контрольная группа, $n = 30$	Склерозирующий вариант течения СЛВ, $n = 154$	
		А. Минимальные склеротические признаки, $n = 59$	В. Максимальные склеротические признаки, $n = 95$
IL-20, пкг/мл	7,66 (1,71–20,60)	12,46 (10,86–12,91)	29,83 (26,68–55,43) $p < 0,0001^*$
IL-10, пкг/мл	3,41 (3,03–3,65)	2,875 (2,28–2,99)	1,40 (1,22–1,60) $p < 0,01$
TNF- α , пкг/мл	1,830 (1,61–1,95)	2,65 (2,22–3,15) $p < 0,03^*$	5,11 (4,95–6,15) $p < 0,009^*$
IL-23, пкг/мл	16,6 (12,98–20,71)	16,35 (15,00–19,30)	34,70 (27,00–58,40) $p < 0,001^*$
IFN- γ , пкг/мл	18,17 (17,71–19,00)	19,34 (18,62–19,91)	30,11* (29,85–31,75) $p < 0,01$

Примечания: таблица составлена авторами; * — статистическая значимость различий по сравнению с контролем. Сокращения: IL-10 — интерлейкин 10; IL-20 — интерлейкин 20; IL-23 — интерлейкин 23; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; IFN- γ — интерферон γ ; СЛВ — склеротический лишай вульвы.

Notes: compiled by the authors; * — statistical significance of differences compared to the control group.

Abbreviations: IL-10 — Interleukin 10; IL-20 — Interleukin 20; IL-23 — Interleukin 23; TNF- α — Tumor necrosis factor α ; IFN- γ — Interferon gamma; СЛВ — vulvar lichen sclerosis

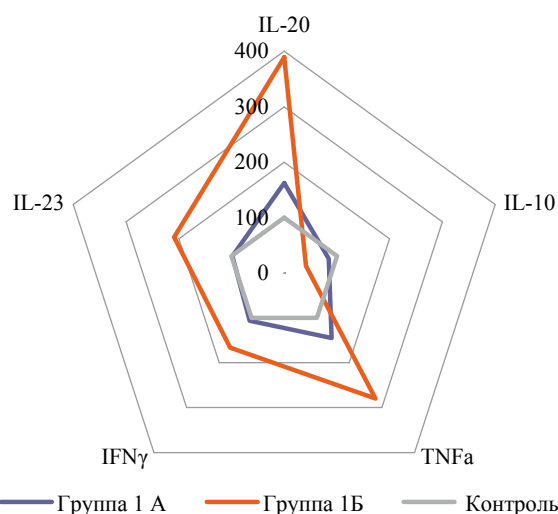


Рис. 3. Нормированные по отношению к показателю контрольной группы (для контроля принято 100%) цитокиновые биомаркеры склерозирующего варианта течения склеротического лишая вульвы.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: IL-10 — интерлейкин 10; IL-20 — интерлейкин 20; IL-23 — интерлейкин 23; TNF- α — фактор некроза опухоли α ; IFN- γ — интерферон γ .

Fig. 3. Cytokine biomarkers of a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis normalized in relation to the control group (100% was taken for control)

Note: performed by the authors. Abbreviations: IL-10 — Interleukin 10; IL-20 — Interleukin 20; IL-23 — Interleukin 23; TNF- α — Tumor necrosis factor α ; IFN- γ — Interferon gamma

ной способностью³ [31], выраженными репаративными свойствами [32–34], а также отсутствием, согласно официальной инструкции, противопоказаний в виде аутоиммунных заболеваний. Через 1 месяц после проведенной иммунотерапии проводилось повторное исследование содержания цитокинов в плазме крови с целью оценки ее иммунологической эффективности (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что после проведенной иммунотерапии у больных склерозирующим вариантом СЛВ установлено снижение относительно исходных показателей уровня IL-20 в 2,8 раза ($p < 0,0001$), TNF- α в 2,5 раза ($p < 0,002$), IL-23 в 1,7 раза ($p < 0,012$) и IFN- γ в 1,6 раза ($p < 0,002$) в подгруппе А с максимально выраженными склеротическими изменениями тканей вульвы, а также значимое снижение уровня IL-20 в 1,5 раза ($p < 0,012$) и TNF- α в 1,5 раза ($p < 0,03$) в подгруппе В с минимально выраженными склеротическими изменениями. В то же время отмечено значимое увеличение содержания противовоспалительного IL-10 в 2,5 раза ($p < 0,002$) в подгруппе А и тенденция к увеличению данного противовоспалительного цитокина в подгруппе В относительно исходных показателей до иммунотерапии. При этом статистически значимых различий между уровнем IL-20, IL-10, TNF- α и IFN- γ в группе больных со склерозирующим вариантом СЛВ (обе подгруппы) после иммунотерапии и в группе контроля установлено не было ($p > 0,05$), что свидетельствует о вхождении данных показателей в пределы референсных значений после проведенной иммунотерапии. Что же касается провоспалительного IL-23, уровень ко-

³ Филатов О.Ю., Кашаева О.В., Бугримов Д.Ю., Климович А.А. Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. Российский иммунологический журнал. 2013;7(4):385–390.

Таблица 4. Иммунологическая эффективность дезоксирибонуклеата натрия у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишая вульвы, Me (Q0,25–Q0,75)
Table 4. Immunological efficacy of sodium deoxyribonucleate in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosis, Me (Q0.25–Q0.7)

Показатель	Контроль <i>n</i> = 30	Склерозирующий вариант СЛВ, <i>n</i> = 154	
		А. Минимальные склеротические признаки, <i>n</i> = 59	В. Максимальные склеротические признаки, <i>n</i> = 95
IL-20, пкг/мл	7,66 (1,71–20,60)	До лечения	
		12,46 (10,86–12,91)	29,83 (26,68–55,43) <i>p</i> < 0,0001*
		После лечения	
		8,02 (5,43–10,65) <i>p</i> < 0,012**; <i>p</i> > 0,05***	10,53 (6,47–13,22) <i>p</i> < 0,0001**; <i>p</i> > 0,05***
IL-10, пкг/мл	3,41 (3,03–3,65)	До лечения	
		2,875 (2,28–2,99)	1,40 (1,22–1,60) <i>p</i> < 0,01*
		После лечения	
		3,63 (3,23–3,77) <i>p</i> > 0,05***	3,95 (3,55–4,87) <i>p</i> < 0,002**; <i>p</i> > 0,05***
TNF-α, пкг/мл	1,830 (1,61–1,95)	До лечения	
		2,65 (2,22–3,15) <i>p</i> < 0,03*	5,11 (4,95–6,15) <i>p</i> < 0,009*
		После лечения	
		1,795 (1,478–2,060) <i>p</i> > 0,05***	2,0 (1,85–3,06) <i>p</i> < 0,002**; <i>p</i> > 0,05***
IL-23, пкг/мл	16,6 (12,98–20,71)	До лечения	
		16,35 (15,00–19,30)	34,70 (27,0–58,4) <i>p</i> < 0,001*;
		После лечения	
		16,74 (12,00–19,70) <i>p</i> > 0,05***	20,30 (15,0–31,2) <i>p</i> < 0,012**; <i>p</i> < 0,01*
IFN-γ, пкг/мл	18,17 (17,71–19,00)	До лечения	
		19,34 (18,62–19,91)	30,11 (29,85–31,75) <i>p</i> < 0,01*
		После лечения	
		19,08 (17,66–19,24) <i>p</i> > 0,05***	17,95 (17,06–19,10) <i>p</i> < 0,002**; <i>p</i> > 0,05***

Примечание: таблица составлена авторами; * — статистическая значимость различий по сравнению с контролем; ** — статистическая значимость различий по сравнению с уровнем цитокинов до лечения; *** — отсутствие статистической значимости по сравнению с контролем. Сокращения: IL-10 — интерлейкин 10; IL-20 — интерлейкин 20; IL-23 — интерлейкин 23; TNF-α — фактор некроза опухоли α; IFN-γ — интерферон γ; СЛВ — склеротический лишай вульвы.

Note: compiled by the authors; * — statistical significance of differences compared to the control; ** — statistical significance of differences compared to the level of cytokines before treatment; *** — lack of statistical significance compared to the control.

Abbreviations: IL-10 — Interleukin 10; IL-20 — Interleukin 20; IL-23 — Interleukin 23; TNF-α — Tumor necrosis factor α; IFN-γ — Interferon gamma; СЛВ — vulvar lichen sclerosis

торого до лечения имел выраженную тенденцию к увеличению в подгруппе с выраженными склеротическими изменениями (в 1,7 раза, *p* < 0,012), то после проведенной иммунотерапии, несмотря на тенденцию к снижению (*p* < 0,012), уровень цитокина все же остался значимо более высоким относительно группы контроля (*p* < 0,01).

Кроме иммунологической оценки, проводилась также оценка клинической эффективности иммунотерапии в отношении зуда вульвы и поверхностной вульводинии (табл. 5 и 6).

Как видно из таблицы 5, у больных склерозирующим вариантом СЛВ после проведенной иммунотерапии отмечено статистически значимое (*p* < 0,001) снижение количества жалоб на зуд вульвы в сравнении с исходными показателями. При этом важно отметить отсутствие зуда вульвы после иммунотерапии у 81,8% пациенток со склерозирующим вариантом СЛВ, в то время как до лечения не было ни одной больной без подобной жалобы. Причем после лечения критериев тяжелого зуда также не отметила ни одна пациентка, а количество больных с умеренным зудом снизилось в 14,7 раза.

Таблица 5. Распределение наличия и тяжести зуда вульвы у больных со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы до и после иммунотерапии

Table 5. Distribution of presence and severity of vulvar pruritus in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus before and after immune therapy

Характеристика зуда вульвы	Количество больных склерозирующим вариантом СЛВ, n (%)
До лечения	
Легкий зуд (0 баллов)	39 (25,3 %)
Умеренный зуд (1 б.)	103 (66,9 %)
Тяжелый зуд (2 б.)	12 (7,8 %)
Нет зуда (3 б.)	0
Всего	154
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (1,25–2,00)
После лечения	
Легкий зуд	21 (13,6 %)
Умеренный зуд	7 (4,5 %)
Тяжелый зуд	0 (0)
Нет зуда	126 (81,8 %)
Всего	154
Me (Q0,25–Q0,75)	0,00 (0,00–0,00) ($p < 0,001$)

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: СЛВ — склеротический лишень вульвы.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: СЛВ — vulvar lichen sclerosus

Что же касается поверхностной вульводины, то в отношении данного симптома заболевания также была отмечена значимая клиническая эффективность проведенной иммунотерапии в виде снижения выраженности вульводины у больных склерозирующим вариантом СЛВ (табл. 6).

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов в ходе исследования выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Для больных со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы более характерна выраженная депигментация на фоне склероза и утолщения кожи вульвы и промежности в сравнении с атрофией кожи вульвы. В то же время стеноз преддверия влагалища у больных склерозирующим вариантом СЛВ либо отсутствует (51,3 %), либо преимущественно соответствует I степени и менее характерен, чем депигментация и даже атрофия кожи. Из субъективных признаков — наиболее характерен выраженный зуд вульвы при отсутствии либо умеренно выраженной (68,1 %) вульводины (в отличие от атрофического варианта СЛВ) [29].

Полученные отклонения в цитокиновом статусе во многом объясняют особенности клинического течения склерозирующего варианта СЛВ. Так, иммунологическое исследование показало статистически значимое увеличение уровня провоспалительных цитокинов — IL-20 ($p < 0,0001$), IL-23

Таблица 6. Результаты оценки выраженности поверхностной вульводины у пациенток со склерозирующим вариантом течения склеротического лишена вульвы до и после иммунотерапии

Table 6. Results of assessing the severity of superficial vulvodinia in patients with a sclerosing variant of vulvar lichen sclerosus before and after immune therapy

Выраженность вульводины (в баллах)	Количество больных склерозирующим вариантом СЛВ, n (%)
До лечения	
«0» — нет боли	58 (37,7 %)
«1–3»	45 (29,2 %)
«4–7»	19 (12,3 %)
«8–10»	32 (20,8 %)
Me (Q0,25–Q0,75)	2,00 (0,00–5,00)
После лечения	
«0» — нет боли	137 (88,9 %)
«1–3»	15 (9,7 ± %)
«4–7»	2 (1,3 %)
«8–10»	0 (0 %)
Me (Q0,25–Q0,75)	0,00 (0,00–0,00) ($p = 0,001$)
Всего	154

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: СЛВ — склеротический лишень вульвы.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: СЛВ — vulvar lichen sclerosus

($p < 0,0001$), IFN- γ ($p < 0,03$), TNF- α ($p < 0,009$) относительно группы контроля у пациенток с максимальными склеротическими изменениями в тканях наряду со статистически значимым ($p < 0,01$) снижением уровня противовоспалительного IL-10. У больных с минимальными склеротическими изменениями статистически значимое увеличение относительно контрольной группы отмечено только в отношении TNF- α ($p < 0,03$), в то время как остальные противовоспалительные цитокины лишь имели тенденцию к увеличению.

Обращает на себя внимание статистически значимое ($p < 0,0001$) увеличение IL-20, принимающего непосредственное участие в репарации эпителия при воспалительных процессах, при значительных склеротических процессах в тканях вульвы, что можно объяснить известной способностью данного цитокина при его гиперэкспрессии подавлять ангиогенез, индуцировать гиперпролиферацию кератиноцитов с нарушением их эпидермальной дифференцировки и поддерживать аутоиммунное воспаление [20]. Статистически значимое (в 2,7 раза, $p < 0,0001$) возрастание концентрации IL-23 в подгруппе В также свидетельствует о его влиянии на выраженность склероза вульвы и подтверждает высокую активность аутоиммунного воспаления [21]. В литературе имеются сведения о низком уровне содержания IL-10 при СЛВ [5], однако в нашем исследовании уточняется клинический вариант (склерозирующий), сопровождающийся данными изменениями IL-10, снижение которого максимально при выраженных склеротических процессах в тканях вульвы.

Иммунологическая эффективность дезоксирибонуклеата натрия подтверждена статистически значимым относительно исходных показателей снижением уровня IL-20 ($p < 0,0001$), IFN- γ и TNF- α ($p < 0,002$), IL-23 ($p < 0,012$) с отсутствием после лечения статистических различий с показателями контрольной группы (за исключением IL-23, уровень которого после терапии хоть снизился, но остался статистически выше ($p < 0,01$) показателя контрольной группы). Клиническая эффективность иммунотерапии подтверждена статистически значимым ($p < 0,001$) снижением выраженности вульводинии и зуда вульвы после проведенного лечения.

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

Отсутствие общепринятой классификации СЛВ, как и неоднозначность его номенклатурной принадлежности, а также назначение терапии заболевания без учета особенностей его клинического течения и иммунных нарушений, лежащих в основе патологических процессов, обуславливают недостаточную его диагностику и эффективность лечения [1, 4]. Современные сведения о состоянии цитокинового статуса у больных СЛВ весьма ограничены и не учитывают особенности его клинического течения, в то время как довольно большое количество научных работ подтверждают значимость цитокинового баланса в развитии таких аутоиммунных заболеваний кожи, как псориаз, склеродермия и др. [5, 35, 36]. Полученные в ходе исследования результаты указывают на рациональность выделения клинических вариантов течения СЛВ, отличающихся не только наличием и выраженностью объективных и субъективных признаков (в случае со склерозирующим вариантом СЛВ — преобладание зуда вульвы, склероза и депигментации кожи вульвы над вульводинией, атрофией и гипоплазией вульвы), но и особенностями показателей ряда цитокинов, активно участвующих в процессах репарации и иммунного воспаления (IFN- γ , IL-23, IL-20, TNF- α , IL-10).

Так, установлено, что при склерозирующем варианте СЛВ ключевую роль в возникновении и прогрессии аутоиммунного воспаления и склеротических изменений кожи вульвы и промежности могут играть IL-23 и IL-20, способные в высоких концентрациях вызывать гиперпролиферацию кератиноцитов и поддерживать активность аутоиммунного воспалительного процесса СЛВ [20, 21]. Учитывая собственные и общеизвестные данные о том, что выраженность склероза тканей вульвы зачастую определяется длительностью заболевания [1, 4, 37], можно объяснить отсутствие или лишь тенденцию к увеличению содержания относительно контроля изучаемых провоспалительных цитокинов в крови больных с минимальными (начальными) проявлениями склероза тканей, в то время как при выраженном склерозе имеется статистически значимое увеличение провоспалительных цитокинов наряду со снижением содержания противовоспалительного IL-10, что способствует поддержанию и прогрессии аутоиммун-

ного воспаления, гиперпролиферации и склероза тканей вульвы. Данные клинико-иммунологические особенности склерозирующего варианта СЛВ обосновывают применение у больных дезоксирибонуклеата натрия, обладающего иммунорегуляторной активностью [31], что было подтверждено результатами проводимого исследования в виде отсутствия через месяц иммунотерапии статистически значимых различий между уровнями цитокинов у больных СЛВ и женщин из контрольной группы (за исключением IL-23, исходно значимо высокого в подгруппе с выраженными склеротическими изменениями, уровень которого после иммунотерапии снизился, но остался более высоким относительно группы контроля ($p < 0,01$)). Не менее важным позитивным результатом иммунотерапии явилось статистически значимое клиническое улучшение в отношении зуда вульвы и поверхностной вульводинии у больных со склерозирующим вариантом СЛВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для склерозирующего варианта течения СЛВ статистически значимо ($p < 0,001$) более характерна выраженная депигментация кожи с ее склерозом и утолщением в сравнении с атрофией вульвы, что отличает его от других вариантов течения (атрофического и склероатрофического). При этом стеноз преддверия влагалища либо отсутствует (51,3%), либо преимущественно (38,8%) соответствует I степени и менее характерен, чем депигментация и даже атрофия кожи. Среди субъективных симптомов характерен выраженный зуд вульвы при отсутствии либо умеренно выраженной (68,1%) вульводинии. Отклонения в цитокиновом статусе при данном варианте течения СЛВ указывают на статистически значимое увеличение уровня провоспалительных цитокинов IL-20 ($p < 0,0001$), IL-23 ($p < 0,0001$), IFN- γ ($p < 0,03$), TNF- α ($p < 0,009$) относительно группы контроля у больных с максимальными склеротическими изменениями в тканях наряду со статистически значимым ($p < 0,01$) снижением уровня противовоспалительного IL-10, что подтверждает участие цитокинов в развитии и прогрессе фиброза и склероза тканей вульвы больных с данным вариантом течения лихена, а также обосновывает проведение иммунотерапии, направленной на нормализацию показателей цитокинового статуса.

Полученные данные подтверждают клинико-иммунологическую эффективность иммунотерапии обострения склерозирующего варианта течения СЛВ с применением дезоксирибонуклеата натрия, кроме того, углубленное изучение иммунопатогенеза заболевания не только расширяет понимание патологических процессов, происходящих в тканях вульвы при СЛВ, но и во многом объясняет причины эффективности либо неэффективности стандартного противовоспалительного лечения, позволяет наметить новые терапевтические мишени и открывает перспективу в отношении оптимизации доступных методов диагностики и лечения СЛВ, в том числе основанных на сочетании традиционных терапевтических методов с использованием элементов иммунотерапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES

- Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, Mohd Mustapa MF, Exton LS. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):839–853. <https://doi.org/10.1111/bjd.16241>
- Vittrup G, Mørup L, Heilesen T, Jensen D, Westmark S, Melgaard D. Quality of life and sexuality in women with lichen sclerosis: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(2):343–350. <https://doi.org/10.1111/ced.14893>
- Солопова А.Г., Ачкасов Е.Е., Макацария А.Д., Москвичева В.С., Иванов А.Е. Психосоциальный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):203–210. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106>
Solopova AG, Achkasov EE, Makatsariya AD, Moskvichyova VS, Ivanov AE. Psycho-emotional profile of patients with vulvar lichen sclerosis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):203–210 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.106>
- Pérez-López FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric*. 2017;20(4):339–347. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1343295>
- Tran DA, Tan X, Macri CJ, Goldstein AT, Fu SW. Lichen Sclerosis: An autoimmune pathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int J Biol Sci*. 2019;15(7):1429–1439. <https://doi.org/10.7150/ijbs.34613>
- Campanati A, Martina E, Offidani A. The Challenge Arising from New Knowledge about Immune and Inflammatory Skin Diseases: Where We Are Today and Where We Are Going. *Biomedicines*. 2022;10(5):950. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050950>
- Oyama N, Hasegawa M. Lichen Sclerosis: A Current Landscape of Autoimmune and Genetic Interplay. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3070. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123070>
- Marfatia Y, Surani A, Baxi R. Genital lichen sclerosis et atrophicus in females: An update. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2019;40(1):6–12. https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_23_19
- Haefner HK, Welch KC, Rolston AM, Koeppel ES, Stoffel EM, Kiel MJ, Berger MB. Genomic Profiling of Vulvar Lichen Sclerosis Patients Shows Possible Pathogenetic Disease Mechanisms. *J Low Genit Tract Dis*. 2019;23(3):214–219. <https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000482>
- Guarneri F, Giuffrida R, Di Bari F, Cannavò SP, Benvenga S. Thyroid Autoimmunity and Lichen. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00146>
- van der Meijden WI, Boffa MJ, Ter Harmsel WA, Kirtschig G, Lewis FM, Moyal-Barracco M, Tiplica GS, Sherrard J. 2016 European guideline for the management of vulval conditions. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2017;31(6):925–941. <https://doi.org/10.1111/jdv.14096>
- Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, Goldstein AT. Vulvar Lichen Sclerosis: Current Perspectives. *Int J Womens Health*. 2020;12:11–20. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S191200>
- Doulaveri G, Armira K, Kouris A, Karypidis D, Potouridou I. Genital vulvar lichen sclerosis in monozygotic twin women: a case report and review of the literature. *Case Rep Dermatol*. 2013;5(3):321–325. <https://doi.org/10.1159/000356775>
- Magro CM, Kalomeris TA, Mo JH, Rice M, Nuovo G. Lichen sclerosis: A CSB-9 mediated chronic microvascular injury syndrome potentially reflective of common adult comorbidities. *Ann Diagn Pathol*. 2023;63:152098. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2022.152098>
- Khan Mohammad Beigi P. The Immunogenetics of Morphea and Lichen Sclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1367:155–172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-92616-8_7
- Terlou A, Santegoets LA, van der Meijden WI, Heijmans-Antonissen C, Swagemakers SM, van der Spek PJ, Ewing PC, van Beurden M, Helmerhorst TJ, Blok LJ. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosis and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):658–666. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.369>
- Жаров А.В., Колесникова Е.В., Пенжоян Г.А., Аникина Г.А. Варианты клинического течения склеротического лишая наружных половых органов у женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(5):92–99. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022205192>
- Zharov AV, Kolesnikova EV, Penzhoyan GA, Anikina GA. Variants of the clinical course of sclerotic external genitalia in women. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2022;22(5):92–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush2022205192>
- Rutz S, Wang X, Ouyang W. The IL-20 subfamily of cytokines--from host defence to tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(12):783–795. <https://doi.org/10.1038/nri3766>
- Hanakawa S, Kitoh A, Shibuya R, Dainichi T, Nomura T, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Nakajima S, Fujita M, Kabashima K. Percutaneous sensitization is limited by in situ inhibition of cutaneous dendritic cell migration through skin-resident regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(5):1343–1353.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.05.033>
- Xu X, Prens E, Florencia E, Leenen P, Boon L, Asmawidjaja P, Mus AM, Lubberts E. Interleukin-17A Drives IL-19 and IL-24 Expression in Skin Stromal Cells Regulating Keratinocyte Proliferation. *Front Immunol*. 2021;12:719562. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719562>
- Yoon J, Leyva-Castillo JM, Wang G, Galand C, Oyoshi MK, Kumar L, Hoff S, He R, Chervonsky A, Oppenheim JJ, Kuchroo VK, van den Brink MR, Malefyt Rde W, Tessler PA, Fuhlbrigge R, Rosenstiel P, Terhorst C, Murphy G, Geha RS. IL-23 induced in keratinocytes by endogenous TLR4 ligands polarizes dendritic cells to drive IL-22 responses to skin immunization. *J Exp Med*. 2016;213(10):2147–2166. <https://doi.org/10.1084/jem.20150376>
- Wang P, Chan WK, Wang J, Yang Z, Wang Y. Role of IL-22 in intestinal microenvironment and potential targeted therapy through diet. *Immunol Res*. 2023;71(2):121–129. <https://doi.org/10.1007/s12026-022-09325-5>
- Christodoulou C, Choy EH. Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2006;6(1):13–19. <https://doi.org/10.1007/s10238-006-0088-5>. PMID: 16550339
- Fröhlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:521. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521>
- Федоренко Т.В., Колесникова Н.В., Пашкова И.А. Ранние цитокиновые предикторы острого отторжения трансплантата почки. *Российский иммунологический журнал*. 2019;13(22):590–592. <https://doi.org/10.31857/S102872210006984-7>
- Fedorenko TV, Kolesnikova NV, Pashkova IA. Early cytokine predictors of acute kidney transplant rejection. *Russian Journal of Immunology*. 2019;13(22):590–592 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S102872210006984-7>
- Konrad RJ, Higgs RE, Rodgers GH, Ming W, Qian YW, Bivi N, Mack JK, Siegel RW, Nickoloff BJ. Assessment and Clinical Relevance of Serum IL-19 Levels in Psoriasis and Atopic Dermatitis Using a Sensitive and Specific Novel Immunoassay. *Sci Rep*. 2019;9(1):5211. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41609-z>
- Патрушев А.В., Самцов А.В., Сухарев А.В. Особенности цитокинового профиля и результативность санации очагов хронической инфекции у больных псориазом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(2):32–40. <https://doi.org/10.25208/vdv1200>
Patrushev AV, Samtsov AV, Soukharev AV. Features of the cytokine profile and the effectiveness of radical treatment of focal infection in patients with psoriasis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(2):32–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1200>
- Euasobhon P, Atisook R, Bumrungchatudom K, Zinboonyahoon N, Saisavoey N, Jensen MP. Reliability and responsivity of pain intensity scales in individuals with chronic pain. *Pain*. 2022;163(12):e1184–e1191. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002692>
- Колесникова Е.В., Жаров А.В., Пенжоян Г.А., Мингалева Н.В. Подходы к ведению пациенток с атрофическим вариантом течения склеротического лишая вульвы. *Гинекология*. 2022;24(5):362–368. <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.5.201898>
- Kolesnikova EV, Zharov AV, Penzhoyan GA, Mingaleva NV. Management of patients with the atrophic variant of vulvar lichen sclerosis. *Gynecology*. 2022;24(5):362–368 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.5.201898>
- Mashayekhi S, Flohr C, Lewis FM. The treatment of vulvar lichen sclerosis in prepubertal girls: a critically appraised topic. *Br J Dermatol*. 2017;176(2):307–316. <https://doi.org/10.1111/bjd.15202>
- Русинова Т.В., Чудилова Г.А., Колесникова Н.В. Сравнительная оценка иммуотропных эффектов in vitro дерината и синтетиче-

- ского агониста tlr9 на рецепторную функцию нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов в норме и при инфекционном процессе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(5):94–97. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-5-94-97>
- Rusinova TV, Chudilova GA, Kolesnikova NV. Comparative analysis immunotropic effects in vitro derinat and synthetic tlr9 agonist on receptor function of neutrophilic granulocytes and monocytes in normal and infectious process. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(5):94–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-5-94-97>
32. Носик Д.Н., Калнина Л.Б., Лобач О.А., Чатаева М.С., Бережная Е.В., Бочкова М.С., Киселева И.А., Селимова Л.М., Носик Н.Н. Противовирусная и вирулицидная активность дезоксирибонуклеата натрия и его комплекса с железом в отношении вирусов разных царств и семейств. *Вопросы вирусологии*. 2022;67(6):506–515. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-148>
- Nosik DN, Kalnina LB, Lobach OA, Chataeva MS, Berezhnaya EV, Bochkova MS, Kiseleva IA, Selimova LM, Nosik NN. Antiviral and virucidal activity of sodium deoxyribonucleate and its complex with iron against viruses of different kingdoms and families. *Vopr Virusol*. 2023;67(6):506–515 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-148>
33. Hsu WL, Lu JH, Noda M, Wu CY, Liu JD, Sakakibara M, Tsai MH, Yu HS, Lin MW, Huang YB, Yan SJ, Yoshioka T. Derinat Protects Skin against Ultraviolet-B (UVB)-Induced Cellular Damage. *Molecules*. 2015;20(11):20297–20311. <https://doi.org/10.3390/molecules201119693>
34. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04523-3>
35. Kang SY, Um JY, Chung BY, Lee SY, Park JS, Kim JC, Park CW, Kim HO. Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):888. <https://doi.org/10.3390/medicina58070888>
36. Соколова А.В., Аполихина И.А., Зайцев Н.В., Чернуха Л.В. Клинико-морфологические стадии склерозирующего лишена вульвы. *Гинекология*. 2020;22(4):22–27. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200278>
- Sokolova AV, Apolikhina IA, Zaitsev NV, Chernukha LV. Clinical and morphological stages vulvar lichen sclerosis. *Gynecology*. 2020;22(4):22–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.4.200278>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колесникова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры 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.

<https://orcid.org/0000-0002-6537-2572>

Жаров Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры 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;

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina V. Kolesnikova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6537-2572>

Alexander V. Zharov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; Oncologist, Gynecological Surgery Unit, Regional Clinical Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0002-5460-5959>

врач-онколог отделения оперативной гинекологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-5460-5959>

Пенжоян Милена Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры 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.

<https://orcid.org/0000-0003-0371-5629>

Дуплеева Дарья Игоревна — врач-терапевт общества с ограниченной ответственностью «Окси-центр».

Milena A. Penzhoyan — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0371-5629>

Daria I. Dupleeva — General Practitioner, Oxy-Center.

<https://orcid.org/0000-0001-5440-3145>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-54-63>

УДК.: 616.12-008.331.1-02-07



Модель логистической регрессии для прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование

Т.О. Огорокова¹, О.Н. Крючкова²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ж. Дудник, д. 1, г. Керчь, 298302, Россия

² Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации, бульвар Ленина, д. 5/7, г. Симферополь, 295051, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Стартовая двойная антигипертензивная терапия на сегодня является первым шагом в лечении большинства больных артериальной гипертензией, однако приводит к достижению целевых уровней артериального давления лишь у небольшого числа пациентов. До сих пор не существует утвержденного алгоритма прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии. **Цель исследования** — установить предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска; создать модель прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии. **Методы.** Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование (набор испытуемых и регистрация результатов проводились в период с марта по декабрь 2019 года, продолжительность периода наблюдения 3 месяца). Были обследованы 88 больных с отсутствием контроля артериального давления, артериальной гипертензией II и III стадий, 1, 2 и 3-й степеней высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Клинико-лабораторное обследование проводилось согласно действующим нормативным документам. Дополнительно проводилось определение уровня мочевины, мочевого осадка, высокочувствительного С-реактивного белка крови, респираторная полиграфия сна, компьютерная капилляроскопия. Всем пациентам назначалась двойная антигипертензивная терапия. Первичный поиск предикторов проводился с помощью метода бинарной логистической регрессии. Прогностическая модель построена путем пошагового включения переменных. Для оценки диагностической значимости бинарного классификатора применялся метод анализа ROC-кривых, расчет проводился с использованием программы MedCalc 20.218 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). **Результаты.** Назначение двух гипотензивных лекарственных средств было эффективно у 33 % больных. В итоговую модель прогнозирования отрицательных исходов двойной антигипертензивной терапии вошли такие независимые предикторы, как толщина межжелудочковой перегородки, среднее суточное систолическое артериальное давление, площадь плотность капиллярной сети. Отношение шансов составляет 9,1 (95 % доверительный интервал 3,12–26,82). Площадь под ROC-кривой, построенной на основании модели множественной бинарной логистической регрессии, составила $0,805 \pm 0,05$ с 95 % доверительным интервалом 0,707–0,882 ($p < 0,0001$). Чувствительность и специфичность метода равнялись 83,1 и 69,0 % соответственно. Доля правильно спрогнозированных результатов составила 77,3 %. **Заключение.** Низкий уровень контроля артериального давления при применении двойной антигипертензивной терапии диктует необходимость разработки индивидуализированных алгоритмов подбора гипотензивного лечения. Разработанная прогностическая модель может быть полезна в лечении АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, двойная терапия, эффективность, предикторы, прогностическая модель

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Огорокова Т.О., Крючкова О.Н. Модель логистической регрессии для прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии: проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 54–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-54-63>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора. Данные не являются общедоступными, так как они содержат информацию, которая может повлиять под угрозу конфиденциальность участников исследования.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования. **СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ:** исследование выполнено в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, одобрено независимым комитетом по вопросам этики при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», протокол № 3 от 19.03.2019. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

ВКЛАД АВТОРОВ: Т.О. Огорокова, О.Н. Крючкова — разработка концепции и дизайна исследования, формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач; составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; проведение исследований, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, применение статистических, математических, вычислительных или других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили со-

гласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Окорокова Татьяна Олеговна, e-mail: petr_ugadaev@mail.ru; ул. имени Ж. Дудник, д. 1, г. Керчь, 298302, Россия

Получена: 02.02.2023 / Получена после доработки: 31.07.2023 / Принята к публикации: 12.09.2023

Logistic regression model for predicting failure of dual antihypertensive therapy: a prospective comparative non-randomized clinical trial

Tatyana O. Okorokova¹, Olga N. Kryuchkova²

¹N.I. Pirogov Kerch Hospital No. 1, Zh. Dudnik str., 1, Kerch, 298302, Russia

²Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University, Lenina avenue, 5/7, Simferopol, 295051, Russia

ABSTRACT

Background. Initial dual antihypertensive therapy is currently considered as the first management step for the majority of patients with arterial hypertension. However, it often fails to achieve the target blood pressure levels. An approved algorithm for predicting the failure of dual antihypertensive therapy is still to be developed. **Objectives.** To establish predictors of dual antihypertensive therapy failure in patients with high and very high cardiovascular risk and to create a model for predicting negative outcome of dual antihypertensive therapy. **Methods.** The paper presents a prospective comparative non-randomized clinical trial. The recruiting of participants and recording of results were carried out in March–December 2019 with 3 months of the follow-up period. The trial involved examination of 88 patients with poor blood pressure control, stage II and III arterial hypertension, high and very high cardiovascular risk of stages 1–3. Clinical and laboratory examination was carried out in compliance with the current regulatory documents. Additional examination included tests for uric acid, high-sensitivity C-reactive protein, as well as respiratory polygraphy and computerized capillaroscopy. All patients were prescribed dual antihypertensive therapy. The primary search for predictors was performed using the binary logistic regression. The predictive model was developed by stepwise variable selection. The diagnostic significance of the binary classifier was assessed by means of ROC-curve analysis; the calculation was performed using MedCalc 20.218 software (MedCalc Software Ltd., Belgium). **Results.** Administration of two hypotensive drugs appears to be effective in 33% of patients. The final model for predicting negative outcomes of dual antihypertensive therapy included such independent predictors as interventricular septal thickness, daily mean systolic blood pressure, and area density of the capillary network. The odds ratio accounted for 9.1 (95% confidence interval 3.12; 26.82). The area under the ROC curve based on the multiple binary logistic regression model comprised 0.805±0.05 with 95% confidence interval: 0.707–0.882 ($p<0.0001$). The sensitivity and specificity of the method amounted to 83.1 and 69.0%, respectively. The prediction accuracy comprised 77.3%. **Conclusion.** The development of patient-oriented algorithms for selection of hypotensive treatment is considered to be essential due to poor blood pressure control during dual antihypertensive therapy. The developed prognostic model may be applied when managing hypertension.

KEYWORDS: hypertension, dual therapy, efficacy, predictors, prognostic model

FOR CITATION: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N. Logistic regression model for predicting failure of dual antihypertensive therapy: A prospective comparative non-randomized clinical trial. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 54–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-54-63>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data is not publicly available, as it contains information that can potentially violate the privacy of the participants.

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 of the World Medical Association, approved by the Independent Committee for Ethics of Vernadsky Crimean Federal University, Minutes No.3 of March 19, 2019. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Okorokova T.O., Kryuchkova O.N. – concept statement and contribution to the scientific layout; statement and development of key goals and objectives; drafting the manuscript and critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content; conducting research, data collection, analysis and interpretation; application of statistical, mathematical, computing or other formal methods for data analysis and synthesis. 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:** Tatyana O. Okorokova, e-mail: petr_ugadaev@mail.ru; Zh. Dudnik str., 1, Kerch, 298302, Russia

Received: 02.02.2023 / Revised: 31.07.2023 / Accepted: 12.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой важнейший и наиболее распространенный модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Неконтролируемую артериальную гипертензию связывают с возникновением и прогрессированием

ишемической болезни сердца, острой недостаточности мозгового кровообращения, мерцательной аритмии, хронической почечной и сердечной недостаточности [4]. Установлено, что воздействие на артериальное давление (АД) в виде снижения на 10 мм рт. ст. от исходно повышенного уровня способно снизить риск возникновения

мозговых катастроф на 27%, патологии коронарных сосудов на 17%, хронической недостаточности кровообращения на 28% и общей смертности на 17% [5]. Однако, несмотря на давно установленную связь повышенного АД с прогрессированием сердечно-сосудистой патологии, проблема неконтролируемой гипертонии на сегодня остается краеугольным камнем в работе врача-клинициста. О низком уровне эффективного снижения АД на фоне антигипертензивного лечения свидетельствуют результаты многочисленных клинических исследований как отечественной, так и зарубежной медицины. По последним общемировым данным уровень эффективного контроля гипертонии составляет 18% в мужской популяции и 23% — в женской [6, 7]. В исследовании ЭССЕ-РФ на целевом уровне поддерживали АД 23% больных, получающих медикаментозную антигипертензивную терапию [8]. На сегодня в России этот показатель ниже и составляет 14,1% среди мужчин и 21,4% среди женщин [6].

Актуальные клинические рекомендации по ведению пациентов с АГ настаивают на необходимости стартового назначения двух антигипертензивных препаратов из основных групп: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК), бета-адреноблокаторы [1, 3]. На практике же большинство пациентов для адекватного контроля АД нуждаются в назначении минимум трех гипотензивных средств, что сопровождается длительной титрацией доз, приемом большого количества монопрепаратов, отсрочкой в назначении комбинированных лекарственных форм, что в итоге приводит к снижению приверженности терапии. Европейские рекомендации по ведению пациентов с АГ 2023 года приводят следующие цифры: комбинированная терапия двумя антигипертензивными препаратами позволяет достичь целевых уровней АД примерно у 50–75% пациентов, тремя — у 90% [5]. При этом снижение комплаенса является одной из основных проблем в лечении АГ [1, 3, 6, 9]. И хотя на сегодняшний день стартовое назначение трех гипотензивных препаратов не рекомендуется [1, 3, 5], этот вопрос остается открытым. Решить данную проблему помог бы утвержденный алгоритм отбора пациентов с предикторами неэффективности двойной антигипертензивной терапии. В медицинской литературе последних лет масса публикаций посвящена поиску прогностических маркеров неудовлетворительного контроля гипертонии [10–16], предприняты попытки разработать математические модели прогнозирования результатов лечения [17]. Однако в данных исследованиях контроль АГ рассматривается не в связи с количеством назначаемых препаратов, а в связи с наличием антигипертензивной терапии в принципе.

Цель исследования — выявить предикторы неэффективности двойной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), создать модель прогнозирования достижения эффективного контроля АД с применением двух гипотензивных препаратов.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты с отсутствием контроля артериального давления, артериальной гипертензией II и III стадий, 1, 2 и 3-й степеней высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, от 35 до 80 лет, находящиеся на стационарном лечении в условиях кардиологического отделения.

Критерии не включения

Вторичные артериальные гипертензии; диагностированная ишемическая болезнь сердца; сердечная недостаточность II и выше стадии III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца [1]; клинические ситуации, требующие назначения бета-блокаторов с целью контроля частоты сердечных сокращений; клинически значимые нарушения сердечного ритма и проводимости; гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные и приобретенные); некоронарогенные болезни миокарда; клинические ситуации, в которых отдавалось предпочтение назначению резервных антигипертензивных лекарственных средств; злокачественный опухолевый процесс, наркотическая и алкогольная зависимость; состояние беременности и лактация; тяжелая сопутствующая патология, сопровождающаяся дыхательной недостаточностью, нарушением функции печени; воспалительные заболевания в остром течении, а также обострение хронических воспалительных заболеваний; подагрический артрит; болезни крови (кроме легкой степени железодефицита).

Критерии исключения

Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Описание критериев соответствия

(диагностические критерии)

Диагноз «артериальная гипертензия» (I11.9 код по МКБ-10) был верифицирован ранее, до текущей госпитализации в кардиологическое отделение, подтвержден предоставленной пациентом архивной медицинской документацией (карты амбулаторного больного, выписки из стационарных карт, консультативные заключения специалистов).

Условия проведения исследования

Набор пациентов проводился на базе кардиологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Симферопольская городская клиническая больница № 7». Исследование проводилось на базе кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского».

Продолжительность исследования

Набор испытуемых и регистрация результатов проводились в период с марта по декабрь 2019 года. Продолжительность периода наблюдения составила 3 месяца.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам согласно действующим клиническим рекомендациям [1] назначалась двойная антигипертензивная терапия, включающая препараты из четырех основных классов (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокатор рецепторов ангиотензина-II (БРА), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК)). Исходя из конкретной клинической ситуации использовались следующие комбинации гипотензивных лекарственных средств: ИАПФ (периндоприл или лизиноприл) + диуретик (индапамид), ИАПФ (периндоприл или лизиноприл) + дигидропиридиновый БКК (амлодипин), БРА (азилсартан медоксомил, лозартан) + диуретик (индапамид), БРА (азилсартан медоксомил, лозартан) + дигидропиридиновый БКК (амлодипин), дигидропиридиновый БКК (амлодипин) + диуретик (индапамид). Стартовые дозы лекарственных препаратов подбирались индивидуально с учетом исходного уровня АД, максимальные терапевтические дозы соответствовали рекомендованным [1]. В исследовании использовались свободные комбинации лекарственных препаратов. Частота назначения различных классов статистически значимо не различалась ($p > 0,05$).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования принято считать завершение лечения с достижением эффективного контроля АД при применении двойной антигипертензивной терапии или необходимость добавления третьего гипотензивного препарата при неэффективности двойной комбинации в максимальных терапевтических дозировках.

Дополнительные исходы исследования

Исследованием не предусмотрены.

Анализ в подгруппах

Было обследовано 95 человек, 7 из которых отказались от дальнейшего участия в исследовании. Оставшиеся 88 больных составили группу, подвергшуюся медицинскому вмешательству. В ходе исследования по уровню ответа на двойную антигипертензивную терапию испытуемые разделены на две группы: 1-я группа — эффективный контроль АД (29 человек; 33,0%), 2-я группа — неэффективный контроль АД (59 человек; 67,0%). Проведен сравнительный анализ полученных результатов обследования в двух группах. На основании U -критерия Манна — Уитни и t -критерия Стьюдента ($p < 0,05$) выделены клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов, по которым выявлено статистически значимое различие.

Методы регистрации исходов

Проводился тщательный сбор жалоб, данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни с акцентом на выявление факторов, определяющих ССР и прогноз у пациентов с АГ. Клинико-лабораторное обследование проводилось согласно действующим нормативным документам, регламентирующим обследование пациентов с гипертонией на стационарном этапе. Определялся уровень мочевой

кислоты, высокочувствительного С-реактивного белка крови. Проводилось дополнительное инструментальное обследование. С целью выявления эпизодов апноэ-гипопноэ проводилась респираторная полиграфия сна с помощью портативного диагностического регистрирующего устройства Alice PDx RESPIRONICS (Respironics Inc., США), программное обеспечение Sleepwar. Неинвазивная оценка микроциркуляции включала в себя проведение капилляроскопии с использованием компьютерного капилляроскопа для неинвазивного исследования микроциркуляции для оценки параметров капилляров, кровотока и агрегатов форменных элементов крови КК4-01-«ЦАВ» (Акционерное общество Центр «АНАЛИЗ ВЕЩЕСТВ», Россия). Эффективность лечения оценивалась по динамике АД, измеряемого медицинским персоналом в стационарных условиях минимум дважды в сутки (утром и вечером), показателям самомониторинга АД, СМАД с использованием аппарата типа АВРМ-04 «Cardioscopy» (Labtech Ltd., Венгрия) в амбулаторных условиях. Целевым уровнем считались показатели АД $< 140/90$ мм рт. ст. [1, 2].

Обеспечение анонимности данных

Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных пациентов проводили обезличивание. Вводился новый ключевой код для параметров пациентов в случае исследования, без оглашения привязки кода к персональным данным. Распределение пациентов на группы и анализ результатов проводился авторами без привлечения сторонних лиц.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel MSO (16.0.12026.20312), MedStatv.5.2., Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США), MedCalc 20.218. В целях проверки цифровых данных на нормальность в зависимости от объема выборки применялись критерии Шапиро — Уилка, хи-квадрат. При нормальном распределении данных использовались параметрические методы: в качестве описательных статистик применялись среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m). В случае альтернативного, а также формального соответствия данных нормальному распределению, использовались описательные статистики медианы (Me) и квартилей (I — 25% и III — 75%). При этом аномальные значения, принятые в качестве артефактных, исключались из дальнейшего анализа. В случаях анализа качественных данных, когда признак имел лишь два значения, для оценки частоты признака использовали критерий «угловое преобразование Фишера» (с учетом поправки Йейтса). Для данных с нормальным распределением для оценки различий в уровне признака в двух независимых выборках применялся t -критерий Стьюдента, при наличии альтернативного распределения — критерий Манна — Уитни. Первичный поиск предикторов неэффек-

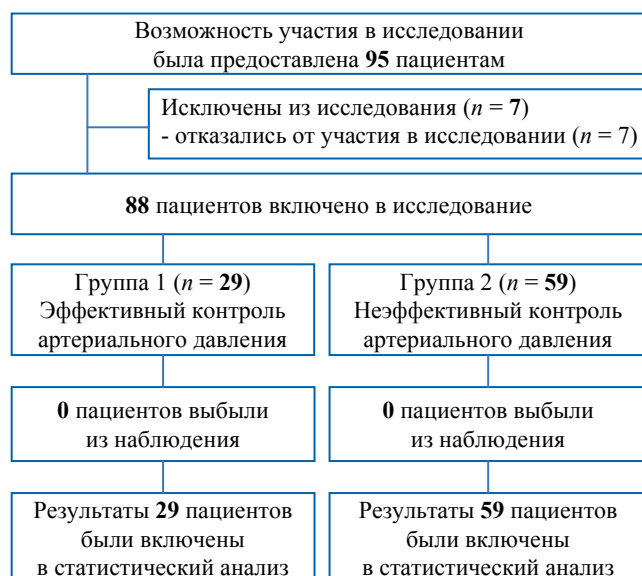


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

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

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

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

тивности стартовой двойной антигипертензивной терапии проводился с помощью метода бинарной логистической регрессии. Для предотвращения избыточности модели и улучшения ее качества проводилась проверка предикторов на мультиколлинеарность. С этой целью оценивалась величина ранговой корреляции Спирмена (ρ): при ее величине более 0,70 факторы исключались из исследования. Итоговая модель логистической регрессии построена путем пошагового включения переменных, статистическая значимость модели оценивалась на основании критерия хи-квадрат Вальда. Для оценки диагностической значимости бинарного классификатора применялся метод анализа ROC-кривых. Для расчета стандартной ошибки площади под кривой использовали метод DeLong, определялся точный биномиальный доверительный интервал для области под кривой. Разделяющее значение количественного признака (вероятности исхода) в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Группа двойной антигипертензивной терапии состояла из 88 больных, средний возраст составил $61,89 \pm 1,38$ года. Гендерный состав испытуемых был однородным: 41 мужчина (46,6%), 47 женщин (53,4%) ($p = 0,574$). Длительность течения АГ на момент госпитализации составила 10 (8; 11) лет. В ходе исследования по уровню ответа на двойную антигипертензивную терапию испытуемые разделены на две группы: 1-я группа — эффективный контроль АД (29 человек; 33,0%), 2-я группа — неэффективный контроль АД (59 человек; 67,0%). Блок-схема дизайна исследования приведена на рисунке 1.

Основные результаты исследования

Проведен сравнительный анализ полученных результатов обследования в двух группах. Выделены клинические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов, по которым выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) (табл. 1).

Средний возраст испытуемых в 1-й группе составил $54,45 \pm 2,79$ года, во 2-й — $59,75 \pm 1,77$ года. И хотя сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту ($p = 0,101$), возрастной фактор риска сердечно-сосудистой патологии (для мужчин ≥ 55 лет, женщин ≥ 65 лет) достоверно чаще встречался среди пациентов, нуждавшихся в назначении трех антигипертензивных препаратов. Величина ИМТ при первичном анализе была сопоставима в обеих группах ($p = 0,267$), однако дальнейшая стратификация пациентов показала, что в группе неответчиков гораздо чаще встречалось ожирение, тогда как в группе больных, положительно отреагировавших на двойную антигипертензивную терапию, превалировала избыточная масса тела.

Пациенты обеих групп демонстрировали признаки поражения органов-мишеней. Так, о повышенной нагрузке на сердечную мышцу свидетельствовали результаты как ЭКГ, так и эхоКГ. Однако ЭКГ-критерии (индекс Соколова — Лайона > 35 мм или амплитуда зубца R в отведении aVL ≥ 11 мм) в данном случае оказались более чувствительными, чем данные, полученные при эхоКГ (ИММЛЖ > 115 г/м² у мужчин, > 95 г/м² у женщин). Так, абсолютные показатели трансторакальной эхоКГ (толщина МЖП, ЗСЛЖ, ММЛЖ) были повышены в обеих группах и достоверно различались на уровне значимости $p < 0,05$. Однако проведенное индексирование ММЛЖ к поверхности тела привело к тому, что межгрупповые различия в ИММЛЖ стали минимальными ($p = 0,049$), а частота эхоКГ-критерия ГЛЖ статистически сравнялась в обеих группах ($p = 0,288$). Отмечалось увеличение диаметров корня и восходящего отдела аорты у пациентов 2-й подгруппы, что, вероятно, связано с более высокой гемодинамической нагрузкой.

Наибольшие различия при межгрупповом сравнении отмечены по данным компьютерной капилляроскопии. Так, у пациентов с неудовлетворительным ответом на двойную антигипертензивную терапию по сравнению с 1-й группой наблюдалось разрежение микрососудов, расширение периваскулярной зоны, сужение артериального и переходного отделов капилляров и замедление кровотока. Коэффициент ремоделирования, рассчитываемый как отношение диаметров венозного и артериального отделов капилляра, также был значительно выше в группе неответчиков, что свидетельствует о более выраженном расстройстве кровообращения на микрососудистом уровне. Анализ степени извитости продемонстрировал значимые нарушения линейности капилляров во 2 группе (не-ответчики). В группе эффективного контроля АД 1 тип (классические капилляры по типу «шпильки») встречались значительно чаще ($p < 0,001$), тогда как в группе не-ответчиков увеличилось число извитых капилляров и «клубочков» ($p = 0,002$ и $p = 0,007$ соответственно). О замедлении кровото-

Таблица 1. Характеристика пациентов с артериальной гипертензией
Table 1. Characteristics of patients with arterial hypertension

Показатель	1-я группа (n = 29)	2-я группа (n = 59)	p
Офисное САД, мм рт. ст.	162,6 ± 1,7	170 (165; 170)	0,002*
Возрастной фактор риска, n (%)	8 (27,6)	32 (54,2)	0,033*
Избыточная масса тела, n (%)	23 (79,3)	21 (35,6)	<0,001*
Ожирение (сумма), n (%)	5 (17,2)	29 (49,2)	0,008*
ЭКГ-критерии ГЛЖ, n (%)	9 (31,0)	36 (61,0)	0,016*
Корень аорты, см	3,2 ± 0,05	3,4 ± 0,04	0,005#
Восходящий отдел аорты, см	3,0 ± 0,06	3,2 ± 0,04	0,004#
Толщина МЖП, см	1,1 (1,1; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	0,004*
Толщина ЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,1; 1,2)	0,033*
Правое предсердие, см	3,6 (3,5; 3,7)	3,7 (3,6; 3,8)	0,010*
Правый желудочек, см	2,2 (2,2; 2,3)	2,3 (2,3; 2,4)	0,024*
ММЛЖ, г	194 (164; 212)	213,2 ± 5,01	0,044*
ИММЛЖ, г/м ²	97 (85; 107)	107,3 ± 2,32	0,049*
Линейная плотность капиллярной сети, на 1 мм	8,37 ± 0,22	7,54 ± 0,14	0,001#
Площадная плотность капиллярной сети, на 1 мм ²	43,45 ± 1,40	37,58 ± 0,84	<0,001#
Агрегаты, %	1 (0; 2)	3 (2; 6)	<0,001*
Периваскулярная зона, мкм	101,5 (94,3; 106,9)	108,2 (102,6; 118,5)	<0,001*
Диаметр артериального отдела, мкм	8,76 ± 0,13	8,2 ± 0,10	0,009#
Скорость кровотока в артериальном отделе, мкм/с	311,8 (272,1; 387,3)	278,4 (235,8; 311,6)	0,002*
Диаметр переходного отдела, мкм	12,56 ± 0,17	11,91 ± 0,14	0,006#
Коэффициент ремоделирования	1,28 (1,26; 1,34)	1,34 (1,3; 1,43)	<0,001*
Среднее САД день, мм рт. ст.	135,8 ± 1,40	140 ± 1,19	0,034#
Среднее САД ночь, мм рт. ст.	125,1 ± 1,85	130 (123; 142)	0,008*
Среднее САД сутки, мм рт. ст.	132,7 ± 1,18	136 (131; 143)	0,018*
ИНД САД сутки, %	45,62 ± 2,67	56,25 ± 2,51	0,005#
Night-peaker (САД), n (%)	4 (13,8)	23 (39,0)	0,031*
Night-peaker (ДАД), n (%)	1 (3,4)	14 (23,7)	0,038*
Гиперурикемия, n (%)	15 (46,9)	45 (76,3)	0,038*
Мочевая кислота, мкмоль/л	386,8 ± 11,75	426 (377,3; 486,1)	0,028*
ИАГ, событий/час	3,745 ± 0,373	4,8 (3; 14,2)	0,002*
Индекс десатурации, событий/час	2,952 ± 0,457	4,4 (2,5; 14,2)	0,007*

Примечание: таблица составлена авторами; * — $p < 0,05$ для U-критерия Манна — Уитни; # — $p < 0,05$ для t-критерия Стьюдента. Сокращения: АГ — артериальная гипертензия; САД — систолическое артериальное давление; ЭКГ — электрокардиография; эхоКГ — эхокардиография; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; СМАД — суточный мониторинг артериального давления; ИНД — индекс нагрузки давлением; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИАГ — индекс апноэ-гипопноэ.

Note: the table compiled by the authors; * — $p < 0.05$ for Mann-Whitney U-test. # — $p < 0.05$ for Student's t-test. Abbreviations: АГ — hypertension; САД — systolic blood pressure; ЭКГ — electrocardiography; эхоКГ — echocardiography; ГЛЖ — left ventricular hypertrophy; МЖП — interventricular septum; ЗСЛЖ — left ventricle posterior wall; ММЛЖ — left ventricular mass; ИММЛЖ — left ventricular mass index; СМАД — ambulatory blood pressure monitoring; ИНД — hyperbaric index; ДАД — diastolic blood pressure; ИАГ — apnea-hypopnea index.

ка и патологической извитости микрососудов свидетельствовало также увеличение количества агрегатов эритроцитов во 2-й группе.

Прогностическую значимость продемонстрировали также показатели суточного мониторирования АД (СМАД). В группе неуспешного контроля наблюдались более высокие цифры систолического артериального давления (САД), и, как следствие, суточного индекса нагрузки САД. Анализ

суточного профиля также выявил межгрупповые различия, а именно преобладание патологического ночного повышения АД во 2-й группе. Кроме этого, у пациентов 2-й группы достоверно чаще встречался такой фактор риска, как гиперурикемия, а уровень мочевой кислоты был в среднем значительно выше, чем в 1-й группе. Респираторная полиграфия сна также выявила значимые различия: более высокие показатели индекса апноэ-гипопноэ (ИАГ) и десатурации

ассоциировались с неуспешным контролем АД на фоне применения двух антигипертензивных препаратов.

Следующим этапом исследования стало проведение однофакторного логистического регрессионного анализа и выявление статистически значимых моделей ($p < 0,05$) (табл. 2).

Проверка предикторов на мультиколлинеарность позволила уменьшить их число до пяти: толщина МЖП, площадь плотность капиллярной сети, диаметр артериального отдела капилляра, среднее суточное САД, SDNNi (среднее стандартное отклонение значений RR интервалов). Далее переменные пошагово включались в итоговую модель логистической регрессии, что позволило на основании статистики Вальда установить окончательный перечень значимых факторов, способных влиять на прогнозирование неэффективности двойной антигипертензивной терапии.

Итоговая модель логистической регрессии имеет следующие характеристики: коэффициент регрессии (хи-квадрат) 25,742, уровень значимости $p = 0,00001$. Согласно хи-квадрату Вальда модель значима на уровне $p = 0,049$. Коэффициенты логистической регрессии модели прогнозирования неэффективности двойной антигипертензивной терапии приведены в таблице 3.

Окончательное уравнение регрессии имеет следующий вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(12,972 + 5,353 * x - 0,112 * y + 0,088 * z)}} ,$$

где p — вероятность достижения контроля АД с использованием двух антигипертензивных препаратов; x — толщина межжелудочковой перегородки по данным эхоКГ при назначении антигипертензивной терапии (см); y — площадь плотность капиллярной сети (капилляров/мм²); z — среднее суточное САД (мм рт. ст.); e — математическая константа, равна 2,7.

Отношение шансов составляет 9,1 (95 % ДИ 3,12–26,82), а значит, использование построенной модели логистической регрессии повышает вероятность классификации пациентов на ответчиков и не-ответчиков при назначении двойной антигипертензивной терапии более чем в 9 раз по сравнению со случайным выбором. При этом доля правильно спрогнозированных результатов составила 77,3 %. Площадь под ROC-кривой, построенной на основании модели множественной бинарной логистической регрессии, составила $0,805 \pm 0,05$ с 95 % ДИ 0,707–0,882. Полученная модель была статистически значима ($p < 0,0001$). Пороговое значение вероятности исхода в точке cut-off равно 0,599. При вероятности исхода равном или превышающем данное значение прогнозируется неэффективность стартовой ДАГТ. Чувствительность и специфичность метода составила 83,1 и 69,0 % соответственно. Данные отображены на рисунке 2.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

Таблица 2. Предикторы неэффективности стартовой двойной антигипертензивной терапии (бинарная логистическая регрессия)

Table 2. Predictors of initial dual antihypertensive therapy failure (binary logistic regression)

Предиктор	Отношение шансов (95 % ДИ)	Хи-квадрат Вальда	p Вальда
Толщина МЖП	3,44 (0,98; 12,00)	6,899	0,009
Линейная плотность капиллярной сети	4,65 (1,49; 14,53)	11,171	<0,001
Площадная плотность капиллярной сети	3,98 (1,25; 12,60)	12,830	<0,001
Периваскулярная зона	6,04 (2,06; 17,71)	9,429	0,002
Диаметр артериального отдела	2,86 (0,71; 11,61)	7,350	0,007
Диаметр переходного отдела	3,59 (0,93; 13,91)	7,903	0,005
Коэффициент ремоделирования	8,40 (2,38; 29,69)	8,661	0,003
Среднее САД ночь	1,94 (0,59; 6,41)	5,985	0,014
Среднее САД сутки	2,86 (0,71; 11,61)	6,010	0,014
SDNNi	2,86 (0,71; 11,61)	7,357	0,007

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: МЖП — межжелудочковая перегородка; ДИ — доверительный интервал; САД — систолическое артериальное давление; SDNNi — среднее стандартное отклонение значений RR интервалов.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: МЖП — interventricular septum; САД — systolic blood pressure; SDNNi — standard deviation of NN intervals.

Таблица 3. Коэффициенты логистической регрессии модели прогнозирования неэффективности стартовой двойной антигипертензивной терапии

Table 3. Logistic regression coefficients of the model predicting the failure of initial dual antihypertensive therapy

	Const.BO	Толщина МЖП	Площадная плотность капиллярной сети	Среднее САД сутки
Коэффициент	–12,972	5,353	–0,112	0,088

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: Const.BO — свободный член; МЖП — межжелудочковая перегородка; САД — систолическое артериальное давление.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: АГ — hypertension; Const.BO — constant Bo; МЖП — interventricular septum; САД — systolic blood pressure.

Нежелательные явления

Не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование продемонстрировало низкий уровень эффективного контроля АД при использовании двойной антигипертензивной терапии. Важным результатом является выявление предикторов, ассоциированных с неэффективным контролем АД при назначении двойной гипотензивной комбинации, и построение математической модели прогнозирования отрицательных исходов двойной антигипертензивной терапии у пациентов высокого и очень высокого ССР.

Обсуждение основного результата исследования

На сегодняшний день уровень эффективного контроля АД остается неудовлетворительным, что способствует росту бремени кардио- и цереброваскулярных заболеваний [1, 2, 4, 6]. Стартовая двойная антигипертензивная терапия — первый шаг в лечении большинства пациентов с АГ, утвержденный действующими клиническими рекомендациями как в России, так и за рубежом [1, 3]. Двойная терапия оказалась успешной лишь у трети больных (33 %) в настоящем исследовании, что согласуется с результатами CONTROL NT [9], ЭССЕ-РФ [8]. Данные исследований относительно поиска предикторов неэффективности антигипертензивной терапии носят разрозненный характер, как правило, анализируя эффективность либо отдельных препаратов, либо популяции в целом.

В настоящем исследовании параметры компьютерной капилляроскопии ассоциировались с вероятностью успеха антигипертензивной терапии, более того, в итоговую модель логистической регрессии наравне с традиционными для АГ результатами обследования (уровень САД по данным СМАД, МЖП по результатам трансторакальной эхоКГ) вошли параметры капиллярного кровотока (площадная плотность капиллярной сети). Существует мнение, что оценка микрососудистых изменений может представлять собой клинически значимую информацию с точки зрения лучшей стратификации ССР, при этом большинство исследований, изучавших процессы ремоделирования капилляров при АГ, имеют схожие результаты и свидетельствуют о существовании тесных связей между изменениями микроциркуляторной гемодинамики и факторами риска, поражением органов-мишеней и другими системными проявлениями гипертензии [18]. Таким образом, компьютерная капилляроскопия как неинвазивный и доступный метод обследования может использоваться в клинической практике для прогнозирования эффективности достижения контроля АД при назначении стартовой терапии.

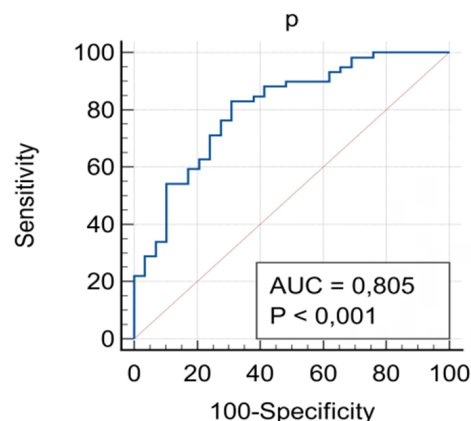


Рис. 2. Модель прогноза неэффективности стартовой двойной антигипертензивной терапии

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Model for predicting the failure of initial dual antihypertensive therapy

Note: performed by the authors.

В целом с точки зрения выявления предикторов неэффективности антигипертензивной терапии, полученные нами данные согласуются с результатами проведенных ранее исследований [7–13]. Стоит отметить, что при валидации в рамках клинических исследований установлены требования к медицинским системам искусственного интеллекта в России, а именно: чувствительность моделей > 95 % и специфичность > 80 % [18–20]. Полученная в исследовании модель хотя и обладает меньшими уровнями чувствительности и специфичности, тем не менее посвящена перспективному направлению кардиологии, в особенности учитывая отсутствие утвержденных алгоритмов прогнозирования эффективности гипотензивного лечения.

Ограничения исследования

Данное исследование имеет ограничения в виде небольшой статистической мощности из-за ограниченного числа больных. В качестве ограничений разработанной модели прогнозирования также можно отметить отсутствие проверки эффективности модели на тестовой выборке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании двойная антигипертензивная терапия была эффективна у трети больных АГ высокого и очень высокого ССР, что диктует необходимость создания индивидуализированных алгоритмов подбора гипотензивного лечения. Разработанная модель прогнозирования неэффективности достижения целевых уровней АД с использованием двух лекарственных средств может быть полезна в достижении лучшего контроля АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галаявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
2. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boitsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galyavich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YuI, Drapkina OM, Zhernakova YuV, Zvartau NE, Kislyak OA, Kozioleva NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin YuM, Nebiridze DV, Nedoshivin AO, Ostroumova OD, Oschepkova EV, Ratova LG, Skibitsky VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chesnikova AI, Chumakova GA, Shalnova SA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky SN. Arterial hypertension in adults Clinical guidelines 2020 *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(3):3786 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
3. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, Felker GM, Piña IL, O'Connor CM, Lindenfeld J, Januzzi JL, Cohen LS, Ahmad T. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(23):e014240. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014240>
4. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2019;72(2):160. <https://doi.org/10.1016/j.rec.201812004>
5. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, Mancia G, Redon J, Schmieder RE, Sliwa K, Weber MA, Williams B, Yusuf S. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017;389(10085):2226–2237. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30754-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30754-7)
6. Whelton PK, Flack JM, Jennings G, Schutte A, Wang J, Touyz RM. Editors' Commentary on the 2023 ESH Management of Arterial Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2023;80(9):1795–1799. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21592>
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01330-1)
8. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation*. 2016;133(6):601–609. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719>
9. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н., Ерина А.М., Бояринова М.А. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга МММ19. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(3):3745. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3745>
10. Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, Erina AM, Boyarinova MA May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3745>
11. Filipiak KJ, Tomaniak M, Platek AE, Szymański FM, Tykarski A Negative predictors of treatment success in outpatient therapy of arterial hypertension in Poland Results of the CONTROL NT observational registry. *Kardiologia Polska*. 2018;76(2):353–361. <https://doi.org/10.5603/KPa.20170211>
12. Almalki ZS, Albassam AA, Alhejji NS, Alotaibi BS, Al-Oqayli LA, Ahmed NJ. Prevalence, risk factors, and management of uncontrolled hypertension among patients with diabetes: A hospital-based cross-sectional study. *Prim Care Diabetes*. 2020;14(6):610–615. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.02.004>
13. Sadeghi R, Masoudi MR, Patelarou A, Khanjani N. Predictive Factors for the Care and Control of Hypertension Based on the Health Belief Model Among Hypertensive Patients During the COVID-19 Epidemic in Sirjan, Iran. *Curr Hypertens Rev*. 2022;18(1):78–84. <https://doi.org/10.2174/1573402117666210603115309>
14. Жеманюк С.П., Сиволап В.В. Фактори, що асоціюються з високою ймовірністю недосагнення цільового артеріального тиску у хворих на гіпертонічну хворобу. *Запорізький медичний журнал*. 2017;19(6):706–710. <https://doi.org/10.14739/2310-121020176114493>
15. Zhemanyuk SP, Syvolap VV Factors associated with high probability of target blood pressure non-achievement in hypertensive patients. *Zaporozhye medical journal*. 2017;19(6):706–710 (In Ukr.). <https://doi.org/10.14739/2310-121020176114493>
16. Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н. Факторы, связанные с эффективностью контроля артериальной гипертензии в общей популяции трудоспособного возраста. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):546–556. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-5-546-556>
17. Kaveshnikov VS, Trubacheva IA, Serebryakova VN Factors, associated with effective control of arterial hypertension in the general working-age population. *Arterial Hypertension*. 2022;28(5):546–556 (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2022-28-5-546-556>
18. Шальнова С.А., Конради А.О., Баланова Ю.А., Деев А.Д., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018;17(4):53–60. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-53-60>
19. Shalnova SA, Konradi AO, Balanova YuA, Deev AD, Imaeva AE, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Shlyakhto EV, Boytsov SA, Drapkina OM What factors do influence arterial hypertension control in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2018;17(4):53–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-53-60>
20. Visco V, Finelli R, Pascale AV, Mazzeo P, Ragosa N, Trimarco V, Illario M, Ciccarelli M, Iaccarino G Difficult-to-control hypertension: identification of clinical predictors and use of ICT-based integrated care to facilitate blood pressure control. *J Hum Hypertens*. 2018;32(7):467–476. <https://doi.org/10.1038/s41371-018-0063-0>
21. Шелест Б.О. Клініко-анамнестичні параметри та їхня прогностична вагомість у терапії артеріальної гіпертензії з коморбідною патологією. *Патологія*. 2018;15(3):284–289. <https://doi.org/10.14739/2310-123720183151678>
22. Shelest BO Clinical and anamnestic features and their prognostic value in assessment of treatment efficiency of arterial hypertension with comorbidity *Pathologia* 2018;15(3):284–289 (In Ukr.). <https://doi.org/10.14739/2310-123720183151678>
23. Kutumova E, Kiselev I, Sharipov R, Lifshits G, Kolpakov F Mathematical modeling of antihypertensive therapy. *Front Physiol*. 2022;13:1070115. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1070115>
24. Agabiti-Rosei E, Rizzoni D Microvascular structure as a prognostically relevant endpoint. *J Hypertens*. 2017;35(5):914–921. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001259>
25. Rizzoni D, Agabiti-Rosei C, De Ciuceis C. State of the Art Review: Vascular Remodeling in Hypertension. *Am J Hypertens*. 2023;36(1):1–13. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac093>
26. Лучинин АС, Лянгузов АВ Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения. *Качественная клиническая практика*. 2022;(2):13–20. <https://doi.org/10.1037489/2588-0519-2022-2-13-20>
27. Luchinin AS, Lyanguzov AV. A logistic regression-based model to predict ICU mortality: problems and solutions. *Good Clinical Practice*. 2022;(2):13–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.1037489/2588-0519-2022-2-13-20>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Окорокова Татьяна Олеговна — врач-кардиолог государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Крым «Керченская больница № 1 имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://orcid.org/0000-0002-8888-8168>

Крючкова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии,

кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского» Министерства образования и науки Российской Федерации
<https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatyana O. Okorokova — Cardiologist, N.I. Pirogov Kerch Hospital No. 1
<https://orcid.org/0000-0002-8888-8168>

Olga N. Kryuchkova — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General

Medical Practice (Family Medicine), Georgievsky Medical Academy of Vernadsky Crimean Federal University
<https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-64-76>

УДК: 612.1:612.8:519.21



Эконометрическая прогностическая модель оценки функционального состояния организма студентов во время экзаменационной сессии: одномоментное экспериментальное поисковое исследование

И.С. Княжев, Л.В. Караулова, О.В. Резцов, А.П. Спицин

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Методы математического моделирования широко используются в медицине для анализа устройства и работы систем организма и их корреляционных связей. В данной работе отбирались факторы, оказывающие существенное влияние на адаптационный потенциал сердечно-сосудистой системы, были построены модели множественной регрессии, отражающие зависимость адаптационного потенциала от этих факторов, и сравнивалась значимость линейной модели по сравнению с нелинейными. **Цель исследования** — определить особенности изменения системы кровообращения у студентов в период экзаменационной сессии и разработать математическую модель для прогнозирования адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы. **Методы.** В когортном наблюдательном исследовании приняли участие 74 студента федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в возрасте 18–23 лет, давшие согласие на участие в исследовании. Сформированы две группы в зависимости от доминирующего типа автономной нервной системы (группа 1 — лица с доминированием симпатической части периферического отдела автономной нервной системы ($n = 54$) и группа 2 — лица с ваготоническим типом регуляции ($n = 20$)). Главными критериями релевантности исследования среди студентов были показатели взаимосвязи между значениями их показателей гемодинамики и исходным автономным тонусом. В группах провели сравнительный анализ показателей гемодинамики в зависимости от доминирующего типа автономной нервной системы. Для построения регрессионной модели использовалось 74 наблюдения. Данные описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей. Сравнение показателей в независимых выборках (группах) осуществлялось с использованием непараметрического критерия U Манна — Уитни. Корреляционный анализ для установления связей между изучаемыми величинами выполнялся с использованием критерия Спирмена (r). Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$. Расчеты и анализ проводились с использованием электронных таблиц в программе Statistica Advanced 10 for Windows RU (Statsoft, Россия). **Результаты.** Состояние сердечно-сосудистой системы существенно зависит от доминирующего типа автономной нервной системы. Установлено, что такие показатели, как ударный объем крови, сердечный индекс, минутный объем крови, коэффициент эффективности кровообращения, были значимо выше, а диастолическое артериальное давление, среднее гемодинамическое давление, индекс сердечно-сосудистой регуляции — ниже у лиц с активацией симпатической части автономного отдела периферической нервной системы. Выявлены значимые корреляционные взаимосвязи между параметрами центральной гемодинамики и антропометрическими показателями в зависимости от доминирующего типа автономной нервной системы. **Заключение.** Достоверные различия показателей гемодинамики в зависимости от доминирующего типа автономной системы свидетельствуют о значимости нейрогуморальных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Значения адаптационного потенциала превышали 2,0 балла, что указывало на напряжение адаптации сердечно-сосудистой системы. Исходя из проведенного корреляционного регрессионного анализа установлено, что наиболее существенной является разработанная авторами модель множественной линейной регрессии для прогнозирования адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: центральная гемодинамика, тип автономной регуляции, адаптационный потенциал, множественная линейная регрессия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Княжев И. С., Караулова Л. В., Резцов О. В., Спицин А. П. Эконометрическая прогностическая модель оценки функционального состояния организма студентов во время экзаменационной сессии: одномоментное экспериментальное поисковое исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 64–76. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-64-76>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора. Данные не являются общедоступными, так как они содержат информацию, которая может поставить под угрозу конфиденциальность участников исследования.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия), протокол № 06/2022 от 03.04.2022. Все лица, вошедшие в исследование, подписали письменное информированное добровольное согласие.

© Княжев И. С., Караулова Л. В., Резцов О. В., Спицин А. П., 2023

ВКЛАД АВТОРОВ: И. С. Княжев, Л. В. Караулова, О. В. Резцов, А. П. Спицин — разработка концепции и дизайна исследования; И. С. Княжев — сбор данных; И. С. Княжев, Л. В. Караулова, О. В. Резцов, А. П. Спицин — анализ и интерпретация результатов; И. С. Княжев, Л. В. Караулова, А. П. Спицин — обзор литературы, проведение статистического анализа; И. С. Княжев, А. П. Спицин — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Л. В. Караулова, О. В. Резцов — 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:** Спицин Анатолий Павлович; e-mail: kf23@kirovgma.ru; ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, 610998, Россия

Получена: 22.02.2023 / Получена после доработки: 03.08.2023 / Принята к публикации: 05.09.2023

Econometric predictive model for assessing the functional state of students during the examination period: a cross-sectional exploratory pilot study

Ilya S. Knyazhev, Larisa V. Karaulova, Oleg V. Reztsov, Anatoly P. Spitsin

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

ABSTRACT

Background. Mathematical modeling is widely used in medicine to analyze the body systems in terms of their structure, work and interrelations. The present study investigates factors associated with the adaptation potential of the cardiovascular system, develops multiple regression models for the dependence of the adaptive potential on these factors, and compares the significance of the linear model with non-linear ones. **Objectives.** To determine changes in the circulatory system in students during the examination period and develop a mathematical model for predicting the adaptive potential of the cardiovascular system. **Methods.** The cohort observational study enrolled 74 students of Kirov State Medical University, aged 18–23 years, who gave consent to the survey. The participants were divided into two cohorts depending on the dominant type of the autonomic nervous system (group 1 — individuals with the dominance of sympathetic part of the peripheral division of the autonomic nervous system ($n = 54$) and group 2 — individuals with vagotonic type of regulation ($n = 20$)). The relationship between the hemodynamic parameters and the initial autonomic tone was considered as the main relevancy criterion of the study. Comparative analysis of hemodynamic parameters depending on the dominant type of autonomic nervous system was carried out in the cohorts. Development of the regression model was based on 74 observations. Data description included median (Me) and interquartile range representing 25th and 75th percentiles. The indicators in independent samples (cohorts) were compared using the non-parametric Mann—Whitney U test. Correlation analysis of relationships between the studied variables involved Spearman's criterion (r). Differences and correlations were considered significant at $p = 0.05$. Calculations and analyses were performed using spreadsheets in Statistica Advanced 10 for Windows RU (Statsoft, Russia). **Results.** The state of the cardiovascular system significantly depends on the dominant type of the autonomic nervous system. Such parameters as stroke volume, cardiac index, cardiac minute output, circulatory efficiency were established to be significantly higher, whereas diastolic blood pressure, mean arterial pressure, cardiovascular index — lower in individuals with activation of the sympathetic part of the autonomic division of the peripheral nervous system. The study revealed significant correlations between the parameters of central hemodynamic and anthropometric parameters depending on the dominant type of the autonomic nervous system. **Conclusion.** Significant differences of hemodynamic parameters depending on the dominant type of autonomic system indicate the relevance of neurohumoral mechanisms of cardiovascular regulation. The values in adaptive potential exceeded 2.0 points, indicating the stress of the cardiovascular adaptation. The correlation regression analysis showed the greatest significance of the multiple linear regression model developed by the authors for predicting the adaptive potential of the cardiovascular system.

KEYWORDS: central hemodynamics, type of autonomic regulation, adaptive potential, multiple linear regression

FOR CITATION: Knyazhev I.S., Karaulova L.V., Reztsov O.V., Spitsin A.P. Econometric predictive model for assessing the functional state of students during the examination period: A cross-sectional exploratory pilot study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 64–76. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-64-76>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request. The data is not publicly available, as it contains information that can potentially violate the privacy of the participants.

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 (Karla Marksa str., 112, Kirov, Russia), Minutes No. 06/2022 of April 3, 2022. Written informed voluntary consent was obtained from all participants of the study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Knyazhev I.S., Karaulova L.V., Reztsov O.V., Spitsin A.P. — concept statement and contribution to the scientific layout; Knyazhev I.S. — data collection; Knyazhev I.S., Karaulova L.V., Reztsov O.V., Spitsin A.P. — analysis and interpretation of the results; Knyazhev I.S., Karaulova O.V., Spitsin A.P. — literature review, statistical analysis; Knyazhev I.S., Spitsin A.P. — drafting the manuscript and preparing its final version; Karaulova L.V., Reztsov O.V. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed 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:** Anatoly P. Spitsin; e-mail: kf23@kirovgma.ru; Karla Marksa str., 112, Kirov, 610998, Russia

Received: 22.02.2023 / Revised: 03.08.2023 / Accepted: 05.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Важными индикаторами физиологического состояния организма и адаптационных резервов являются объективные характеристики сердечно-сосудистой системы, которые в совокупности отражают адаптационные механизмы организма человека [1]. Особенности обучения в высших учебных заведениях, с которыми сталкиваются студенты, накладывают особый отпечаток на морфологическое и функциональное состояние организма [2]. Это сопровождается нагрузкой на все функциональные системы, в том числе и сердечно-сосудистую [3], что оказывает негативное влияние на состояние здоровья человека, его адаптационные возможности [4, 5]. Автономная нервная система (АНС) играет важную роль в модуляционных состояниях сердечно-сосудистой системы [6]. Работа системы кровообращения определяется взаимодействием симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Одним из объективных критериев оценки выраженности психоэмоционального напряжения является тип его вегетативного регулирования [7], который можно оценить, используя показатели центральной гемодинамики.

На начальных этапах обучения в университете у здоровых студентов нарушаются адаптационные процессы на фоне активации как симпатического, так и парасимпатического отделов ВНС. На фоне повышения общего психоэмоционального напряжения наблюдается нарастание напряжения адаптационных резервов, усиливается кумулятивное влияние всех уровней регуляции на сердечную деятельность парасимпатической части периферического отдела автономной нервной системы. У студентов встречается совокупный спад на всех уровнях регулирования с преобладанием симпатических влияний и перенапряжением центральных механизмов регулирования кардио-респираторной системы, в связи с чем наблюдается срыв адаптационных процессов и реже — повышение всех звеньев регуляции с преобладанием парасимпатической части периферического отдела автономной нервной системы на сердечную деятельность и угнетение дыхательной функции [8, 9]. При этом по уровню адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы можно судить об автономной регуляции гомеостаза [9]. Несмотря на имеющиеся исследования оценки напряжения механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы на основе расчетных индексов, недостаточное внимание уделяется динамике данного индикатора в различных функциональных состояниях [10–13]. Таким образом, взаимодействие между функционированием сердечно-сосудистой системы, автономными механизмами регуляции и стрессовой нагрузкой требует дальнейшего изучения. В настоящее время в научной сфере широко применяются методы математического моделирования [14–18].

Цель исследования — определить особенности изменения системы кровообращения у студентов в период экзаменационной сессии и разработать математическую модель для прогнозирования адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В наблюдательном исследовании проведена оценка состояния центральной гемодинамики у студентов в возрасте от 18 до 23 лет медицинского университета в период сдачи экзаменов в зависимости от доминирующего типа автономной нервной системы. Проведено аналитическое описательное исследование и моделирование.

Условия проведения исследования

Исследование проведено на базе кафедры патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России). Исследование проводилось одномоментно в июне 2019 года.

Критерии соответствия

Критерии включения

Возраст от 18 до 23 лет; отсутствие острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваний; подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения

Исключались из исследования студенты, не подписавшие добровольное информированное согласие, моложе 18 и старше 23 лет; студенты с избыточной массой тела; с инвалидностью; имеющие хронические заболевания в стадии обострения; диагностированные патологии сердечно-сосудистой системы.

Критерии исключения

При отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний зафиксированное повышение артериального давления во время его измерения. Отказ от участия в исследовании.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Показатели взаимосвязи между значениями показателей гемодинамики у студентов третьего курса и их исходным вегетативным тонусом стали главными критериями релевантности проводимого исследования.

Подбор участников в группы

В зависимости от доминирующего типа автономной нервной системы в группы 1 и 2 осуществлялся подбор участников.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Гемодинамические показатели в зависимости от автономной регуляции.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Антропометрия включала измерение длины тела, массы тела и расчет индекса массы тела. Традиционными расчетными методами определяли гемодинамические показатели (рис. 1).

Антропометрические показатели	Индекс массы тела (ИМТ), кг/м² ИМТ = МТ / (ДТ)², Примечание: МТ — масса тела (кг), ДТ — длина тела (м)		Площадь абсолютной поверхности тела (ППТ), м² ППТ = 0,007184 × МТ^{0,423} × ДТ^{0,725}, Примечание: МТ — масса тела (кг), ДТ — длина тела (см)			
	Пульсовое артериальное давление (ПД), мм рт. ст. ПД = САД – ДАД, Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД		Среднее гемодинамическое артериальное давление (СрГД), мм рт. ст. СрГД = ДАД + (ПД / 3), Примечание: ДАД — диастолическое АД, ПД — пульсовое давление		Ударный объем крови (УОК), мл УОК = 101 + 0,5 × ПД – 0,6 × ДАД – 0,6 × В, Примечание: ПД — пульсовое давление, ДАД — диастолическое АД, В — возраст в годах	
	Ударный индекс (УИ), мл/м² УИ = УОК / ППТ, Примечание: УОК — ударный объем крови, ППТ — площадь абсолютной поверхности тела		Сердечный индекс (СИ), л/мин СИ = УИ × ЧСС, Примечание: УИ — ударный индекс, ЧСС — частота сердечных сокращений		Удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС), у.е. УПСС = СрГД / СИ, Примечание: СрГД — среднее гемодинамическое артериальное давление, СИ — сердечный индекс	
	Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), дин × с × см⁻⁵ ОПСС = [(ДАД + 1/3 × ПД) × 1330 × 60] / МОК, Примечание: ДАД — диастолическое АД, ПД — пульсовое давление, МОК — минутный объем крови		Минутный объем крови (МОК), мл/мин МОК = УОК × ЧСС, Примечание: УОК — ударный объем крови, ЧСС — частота сердечных сокращений		Двойное произведение (ДП), у.е. ДП = (САД × ЧСС) / 100, Примечание: САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений	
	Индекс сердечно-сосудистой регуляции (ИССР), у.е. ИССР = (ДАД / ЧСС) × 100, Примечание: ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений		Коэффициент экономичности кровообращения (КЭК), у.е. КЭК = (САД - ДАД) × ЧСС, Примечание: САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений		Коэффициент выносливости (КВ), у.е. КВ = 10 × (ЧСС / ПД), Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ПД — пульсовое давление	
Гемодинамические показатели	Индекс работы сердца (ИРС), у.е. ИРС = УОК / ЧСС, Примечание: УОК — ударный объем крови, ЧСС — частота сердечных сокращений		Индекс тонуса сосудов (ИТС), у.е. ИТС = ПД / ДАД, Примечание: ПД — пульсовое давление, ДАД — диастолическое АД		Интегральный показатель уравновешенности сердечного и сосудистого компонентов (ИПУССК), у.е. ИПУССК = ИРС × ИТС, Примечание: ИРС — индекс работы сердца, ИТС — индекс тонуса сосудов	

Рис. 1. Антропометрические и гемодинамические показатели

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: АД — артериальное давление.

Fig. 1. Anthropometric and hemodynamic parameters

Note: performed by the authors. Abbreviation: АД — arterial pressure.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Исходный автономный тонус, который оценивали по вегетативному индексу Кердо (ВИК, усл. ед.), длина тела, масса тела и зависящие от них показатели гемодинамики.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование является выборочным из генеральной совокупности студентов медицинского университета с нормальными показателями артериального давления и отсутствием заболеваний сердечно-сосудистой системы. Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистические методы

Для проверки нормальности распределения использованы критерий Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Данные описывались с указанием медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-й и 75-й процентилей, поскольку распределение данных отличалось от нормального. Для сравнения показателей в независимых выбор-

ках (группах) применяли непараметрический критерий *U* Манна — Уитни. Корреляционный анализ применялся для установления связей между изучаемыми величинами с использованием критерия Спирмена (*r*). Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$. Для построения регрессионной модели использовалось 74 наблюдения. Обработка статистической информации проводилась с помощью электронных таблиц MS Excel (Microsoft, США) и компьютерной программы Statistica Advanced 10 for Windows RU (Statsoft, Россия лицензионный номер 136–394–673).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В обсервационном исследовании были 74 студента. Наблюдаемых разделили на 2 группы: группа 1 — лица с доминированием симпатической части автономного отдела периферической нервной системы и группа 2 — лица с ваготоническим типом регуляции. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 2.

Характеристики выборки (групп) исследования

Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, половому составу, регионам прибытия (постоянного проживания на протяжении последних трех лет). Мероприятия по проведению исследований в группах не отличались.

Основные результаты исследования

Основные и расчетные показатели гемодинамики в период экзаменов представлены в таблице 1. В исходном состоянии преобладали лица с доминированием симпатического отдела АНС ($n = 54$), а у 20 человек ($n = 20$) преобладал парасимпатический тип вегетативной регуляции (ваготоники).

В группе с активацией симпатического отдела АНС ЧСС, УОК, МОК, СИ, ДП и КЭК были достоверно больше, чем у ваготоников, однако ИССР, УПСС и СрГД были достоверно больше в группе с исходным доминированием парасимпатического отдела АНС. По показателю АП в обеих группах отмечается напряжение механизмов адаптации ($АП > 2,0$ балла).

Анализ взаимосвязей антропометрических данных с показателями гемодинамики представлен в таблице 2. Выявлена отрицательная достоверная связь между ростом и СИ, у ваготоников эта связь оказалась сильнее. Между ростом и УПСС обнаружены положительные корреляции среди как симпатотоников, так и ваготоников. Масса тела также влияла на УПСС. Только при доминировании симпатического отдела АНС в группах 1 и 2 характерна положительная связь с ИТС. Любопытны особенности корреляционных взаимосвязей между отдельными показателями гемодинамики при различном типе доминирования АНС. ЧСС достоверно коррелировала с ДАД, и у лиц с ваготоническим типом автономной нервной системы эта связь оказалась сильнее, чем у симпатотоников. В обеих группах между ЧСС и АП обнаружена достоверная взаимосвязь. Сильная взаимосвязь обнаружена между СИ и УПСС. Достоверная связь САД и УПСС установлена только при доминировании парасимпатического отдела АНС (табл. 3).



Рис. 2. Блок-схема дизайна проведенного исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE).

Fig. 2. Schematic diagram of the scientific layout
Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations).

Таблица 1. Различия показателей по критерию Манна — Уитни в зависимости от доминирования автономной нервной системы, Me (Q_1 – Q_3)Table 1. Differences between the values upon the Mann-Whitney criterion depending on the dominant type of the autonomic nervous system, Me (Q_1 – Q_3)

Показатель	Симпатотоники (n = 54)	Ваготоники (n = 20)	p*
Длина тела, см	167,0 (158,0–172,0)	163,5 (158,5–169,5)	0,5965
Масса тела, кг	56,0 (52,0–67,0)	59,0 (51,5–64,0)	0,7936
САД, мм рт. ст.	130,5 (122,0–142,0)	133,0 (128,0–139,0)	0,4432
ДАД, мм рт. ст.	86,0 (80,0–90,0)	92,5 (88,0–99,0)	0,0012
ЧСС, уд/мин	101,0 (94,0–109,0)	84,5 (78,5–89,0)	0,0000
ПД, мм рт. ст.	44,0 (37,0–52,0)	42,0 (34,5–45,0)	0,1281
УОК, мл	59,3 (55,0–62,6)	53,0 (49,3–58,0)	0,0011
СрГД, мм рт. ст.	99,8 (95,0–106,0)	106,0 (101,5–111,5)	0,0081
МОК, мл/мин	5920,6 (5357,8–6582,6)	4546,3 (4128,1–4655,3)	0,0000
ИРС, у. е.	0,6 (0,5–0,7)	0,6 (0,5–0,7)	0,1328
ИТС, у. е.	0,5 (0,4–0,6)	0,4 (0,4–0,5)	0,0110
ИПУССК, у. е.	0,3 (0,2–0,4)	0,3 (0,2–0,4)	0,5308
ИССР, у. е.	86,4 (78,5–91,4)	110,4 (106,3–113,7)	0,0000
КВ, у. е.	22,4 (19,4–26,9)	20,2 (18,2–23,6)	0,1192
КЭК, у. е.	4650,0 (3492,0–5406,0)	3518,0 (2928,0–3694,5)	0,0004
СИ, л/мин	4,0 (3,6–4,8)	3,1 (2,8–3,3)	0,0000
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	1383,8 (1203,4–1500,9)	1924,2 (1776,2–2028,6)	0,0000
ДП, у. е.	130,5 (118,3–149,0)	112,6 (102,9–123,4)	0,0005
УПСС, у. е.	23,8 (20,4–29,4)	34,0 (30,7–37,8)	0,0000
АП, балл	2,7 (2,5–2,9)	2,6 (2,5–2,8)	0,4468

Примечание: таблица составлена авторами; n — количество испытуемых, p — статистически значимые различия между симпатотониками и ваготониками. Сокращения: АП — адаптационный потенциал; ДАД — диастолическое артериальное давление; ДП — двойное произведение; ИПУССК — интегральный показатель уравновешенности сердечного и сосудистого компонентов; ИРС — индекс работы сердца; ИССР — индекс сердечно-сосудистой регуляции; ИТС — индекс тонуса сосудов; КВ — коэффициент выносливости; КЭК — коэффициент экономичности кровообращения; МОК — минутный объем крови; САД — систолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; СрГД — среднее гемодинамическое давление; СИ — сердечный индекс; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; УОК — ударный объем крови; УПСС — удельное периферическое сопротивление сосудов; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Note: the table is compiled by the authors; n — number of participants, p — statistically significant differences between sympathotonics and vagotonics. Abbreviations: АП — adaptive potential; ДАД — diastolic blood pressure; ДП — double product; ИПУССК — integral index of balance between cardiac and vascular components; ИРС — cardiac index; ИССР — cardiovascular regulation index; ИТС — vascular tone index; КВ — endurance coefficient; КЭК — circulatory efficiency coefficient; МОК — cardiac minute output; САД — systolic blood pressure; ПД — pulse pressure; СрГД — mean arterial pressure; СИ — cardiac index; ОПСС — total peripheral vascular resistance; УОК — stroke volume; УПСС — specific peripheral vascular resistance; ЧСС — heart rate.

Для множественного регрессионного анализа результативной переменной выступал: у — АП. Поскольку необходимым условием применения множественного регрессионного анализа является наличие мультиколлинеарности факторных признаков, то методом пошагового исключения коррелирующие признаки были удалены из модели. Факторные признаки и модель: x_1 — масса тела, кг; x_2 — ДАД, мм рт. ст.; x_3 — ЧСС, уд./мин.; x_4 — ПД, мм рт. ст.

$y^* = -1,195 + 0,003x_1 + 0,023x_2 + 0,011x_3 + 0,015x_4$ (табл. 4)

На основании значений коэффициентов регрессии АП в системе изменяется: увеличение массы тела на 1 кг ведет к уменьшению АП в среднем на 0,003; увеличение ДАД на 1 мм рт. ст. ведет к уменьшению АП в среднем на 0,023; увеличение ЧСС на 1 уд./мин. снижает АП в среднем на 0,011, а увеличение ПД на 1 мм рт. ст. ведет к уменьшению АП в среднем на 0,015.

Уравнение регрессии является статистически достоверным с уровнем значимости $p < 0,05$. Доля вариации АП

на 97,0% объясняется вариацией факторных признаков ($R^2 = 0,97$). Все входящие в модель факторы являются значимыми (для $p < 0,05$). На основании стандартизованных β -коэффициентов оценивалось влияние факторов на зависимую переменную АП (табл. 5).

Наибольшее значение β -коэффициента соответствует фактору ДАД. Проведена проверка остатков на нормальность (рис. 3) по частотной гистограмме и нормально-вероятностному графику (рис. 4). Остатки подчинялись нормальному распределению. Была произведена оценка независимости остатков от предсказываемых уравнением регрессии значений отклика (рис. 5). Остатки не имеют определенной направленности и распределены случайным образом, что говорит о независимости остатков от значения отклика АП.

Дополнительные результаты исследования

С целью проверки возможности использования нелинейных моделей для физиологических показателей

Таблица 2. Корреляционная матрица для роста, массы тела и показателей гемодинамики у студентов младших курсов в зависимости от доминирующего типа автономного отдела периферической нервной системы

Table 2. Correlation matrix for height, body weight and hemodynamic parameters in undergraduate students depending on the dominant type of the autonomic division of the peripheral nervous system

Коррелируемые показатели	Симпатотоники (n = 54)				Ваготоники (n = 20)			
	Рост		Масса тела		Рост		Масса тела	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Длина тела, см	1,00	>0,05	0,69	<0,05	1,00	>0,05	0,57	<0,05
Масса тела, кг	0,69	<0,05	1,00	>0,05	0,57	<0,05	1,00	>0,05
САД, мм рт. ст.	0,14	>0,05	0,37	<0,05	0,23	>0,05	0,43	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	0,09	>0,05	0,18	>0,05	0,23	>0,05	0,08	>0,05
ЧСС, уд./мин.	-0,13	>0,05	-0,12	>0,05	0,13	>0,05	0,01	>0,05
ПД, мм рт. ст.	0,08	>0,05	0,30	<0,05	0,34	>0,05	0,57	<0,05
УОК, мл	-0,02	>0,05	0,10	>0,05	0,12	>0,05	0,37	>0,05
СрГД, мм рт. ст.	0,14	>0,05	0,31	<0,05	0,20	>0,05	0,18	>0,05
МОК, мл/мин	-0,08	>0,05	0,01	>0,05	0,30	>0,05	0,29	>0,05
ИРС, у.е.	0,06	>0,05	0,13	>0,05	0,03	>0,05	0,18	>0,05
ИТС, у.е.	0,02	>0,05	0,22	>0,05	0,28	>0,05	0,57	<0,05
ИПУССК, у.е.	0,00	>0,05	0,17	>0,05	0,10	>0,05	0,38	>0,05
ИССР, у.е.	0,16	>0,05	0,22	>0,05	0,07	>0,05	0,21	>0,05
КВ, у.е.	-0,08	>0,05	-0,26	>0,05	-0,23	>0,05	-0,50	<0,05
КЭК, у.е.	0,06	>0,05	0,26	>0,05	0,33	>0,05	0,50	<0,05
ППТ, м ²	0,81	<0,05	0,98	<0,05	0,68	<0,05	0,98	<0,05
УИ, мл/м ²	-0,62	<0,05	-0,68	<0,05	-0,54	<0,05	-0,64	<0,05
СИ, л/мин	-0,59	<0,05	-0,63	<0,05	-0,55	<0,05	-0,77	<0,05
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	0,13	>0,05	0,14	>0,05	0,00	>0,05	-0,13	>0,05
ВИК, %	-0,16	>0,05	-0,22	>0,05	-0,07	>0,05	-0,21	>0,05
ДП, у.е.	0,02	>0,05	0,16	>0,05	0,24	>0,05	0,20	>0,05
УПСС, у.е.	0,54	<0,05	0,63	<0,05	0,57	<0,05	0,71	<0,05
АП, балл	0,03	>0,05	0,31	<0,05	0,19	>0,05	0,39	>0,05

Примечание: таблица составлена авторами; n — количество испытуемых, p — уровень статистической значимости различий. Сокращения: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СрГД — среднее гемодинамическое давление; ПД — пульсовое давление; УОК — ударный объем крови; МОК — минутный объем крови; ИРС — индекс работы сердца; ИТС — индекс тонуса сосудов; ИПУССК — интегральный показатель уравновешенности сердечного и сосудистого компонентов; ИССР — индекс сердечно-сосудистой регуляции; КВ — коэффициент выносливости; КЭК — коэффициент экономичности кровообращения; ППТ — площадь поверхности тела; УИ — ударный индекс; СИ — сердечный индекс; ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов; ВИК — вегетативный индекс Кердо; ДП — двойное произведение; УПСС — удельное периферическое сопротивление сосудов; АП — адаптационный потенциал.

Note: the table is compiled by the authors; n — number of participants, p — statistical significance level. Abbreviations: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate; СрГД — mean arterial pressure; ПД — pulse pressure; УОК — stroke volume; МОК — cardiac minute output; ИРС — cardiac index; ИТС — vascular tone index; ИПУССК — integral index of balance between cardiac and vascular components; ИССР — cardiovascular regulation index; КВ — endurance coefficient; КЭК — circulatory efficiency coefficient; ППТ — total body surface area; УИ — stroke index; СИ — cardiac index; ОПСС — total peripheral vascular resistance; ВИК — Kerdo autonomic index; ДП — double product; УПСС — specific peripheral vascular resistance; АП — adaptive potential.

для результативного показателя АП были построены: модель полиномиальной регрессии и логарифмическая линейная модель. Факторные признаки для логарифмической модели: z_1 — $\ln$ (масса тела), кг; z_2 — $\ln$ (ДАД), мм рт. ст.; z_3 — $\ln$ (ЧСС), уд./мин.; z_4 — $\ln$ (ПД), мм рт. ст. Логарифмическая модель имеет вид:

$$y^{**} = -14,3735 + 0,3051z_1 + 1,8402z_2 + 1,1715z_3 + 0,5947z_4.$$

Уравнение логарифмической модели является статистически достоверным с уровнем значимости $p < 0,05$. Значение $F = 399,26$. Доля вариации АП на 96,0% объясняется

вариацией факторных признаков ($R^2 = 0,96$). Все входящие в модель факторы являются значимыми (для $p < 0,05$). Факторные признаки для модели с уравнением полиномиальной регрессии: m_1 — масса тела, кг; m_2 — (масса тела)²; m_3 — ДАД, мм рт. ст.; m_4 — (ДАД)²; m_5 — ЧСС, уд./мин.; m_6 — (ЧСС)²; m_7 — ПД, мм рт. ст.; m_8 — (ПД)². Полиномиальная регрессия имеет вид:

$$y^{***} = -1,06551 + 0,0090m_1 + 0,00002m_2 + 0,01776m_3 + 0,00003m_4 + 0,01076m_5 + (-5,61 \text{ e-}007)m_6 + 0,02256m_7 + (-0,00009)m_8$$

Таблица 3. Корреляционная матрица для показателей гемодинамики у студентов младших курсов в зависимости от доминирующего типа автономного отдела периферической нервной системы

Table 3. Correlation matrix for hemodynamic parameters in undergraduate students depending on the dominant type of the autonomic division of the peripheral nervous system

Коррелируемые показатели	Симпатотоники (n = 54)		Ваготоники (n = 20)	
	r	p	r	p
ЧСС — МОК	0,35	<0,05	0,29	>0,05
ЧСС — ИРС	-0,83	<0,05	-0,91	<0,05
ЧСС — ИПУССК	-0,55	<0,05	-0,76	<0,05
ЧСС — ИССР	-0,61	<0,05	-0,47	<0,05
ЧСС — КВ	0,53	<0,05	0,44	>0,05
ЧСС — ДП	0,76	<0,05	0,93	<0,05
САД — ДАД	0,50	<0,05	0,73	<0,05
САД — СрГД	0,82	<0,05	0,85	<0,05
САД — ДП	0,74	<0,05	0,79	<0,05
САД — УПСС	0,27	>0,05	0,59	<0,05
САД — АП	0,86	<0,05	0,90	<0,05
САД — КЭК	0,81	<0,05	0,90	<0,05
ДАД — УОК	-0,69	<0,05	-0,75	<0,05
ДАД — СрГД	0,88	<0,05	0,97	<0,05
ДАД — ДП	0,58	<0,05	0,94	<0,05
ДАД — УПСС	0,59	<0,05	0,55	<0,05
ДАД — АП	0,70	<0,05	0,87	<0,05
ДАД — МОК	-0,34	<0,05	0,13	>0,05
ДАД — ИРС	-0,68	<0,05	-0,86	<0,05
ДАД — ИТС	-0,35	<0,05	-0,30	>0,05
ДАД — ИПУССК	-0,55	<0,05	-0,67	<0,05
ДАД — ИССР	0,37	<0,05	-0,01	>0,05
ДАД — КЭК	0,06	>0,05	0,49	<0,05
УОК — МОК	0,67	<0,05	0,34	>0,05
УОК — ИРС	0,76	<0,05	0,94	<0,05
УОК — ИТС	0,88	<0,05	0,83	<0,05
УОК — ИПУССК	0,91	<0,05	0,97	<0,05
УОК — КВ	-0,71	<0,05	-0,76	<0,05
УОК — КЭК	0,57	<0,05	0,08	>0,05
УОК — УПСС	-0,50	<0,05	-0,22	>0,05
УОК — АП	-0,10	>0,05	-0,46	<0,05
МОК — УПСС	-0,64	<0,05	0,00	>0,05
СИ — МОК	0,71	<0,05	0,25	>0,05
СИ — ИТС	0,35	<0,05	-0,17	>0,05
СИ — ИССР	-0,68	<0,05	-0,50	<0,05
СИ — КЭК	0,39	<0,05	-0,11	>0,05
СИ — УПСС	-0,93	<0,05	-0,84	<0,05
УПСС — АП	0,23	>0,05	0,62	<0,05
ИРС — ИТС	0,62	<0,05	0,68	<0,05
ИРС — ИПУССК	0,89	<0,05	0,93	<0,05
ИРС — КВ	-0,76	<0,05	-0,66	<0,05
АП — ИРС	-0,44	<0,05	-0,67	<0,05
АП — КЭК	0,68	<0,05	0,73	<0,05

Примечание: таблица составлена авторами; n — количество испытуемых, p — уровень статистической значимости различий. Сокращения: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СрГД — среднее гемодинамическое давление; УОК — ударный объем крови; МОК — минутный объем крови; ИРС — индекс работы сердца; ИТС — индекс тонуса сосудов; ИПУССК — интегральный показатель уравновешенности сердечного и сосудистого компонентов; ИССР — индекс сердечно-сосудистой регуляции; КВ — коэффициент выносливости; КЭК — коэффициент экономичности кровообращения; СИ — сердечный индекс; ДП — двойное произведение; УПСС — удельное периферическое сопротивление сосудов; АП — адаптационный потенциал.

Note: the table is compiled by the authors; n — number of participants, p — statistical significance level. Abbreviations: САД — systolic blood pressure; ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate; СрГД — mean arterial pressure; УОК — stroke volume; МОК — cardiac minute output; ИРС — cardiac index; ИТС — vascular tone index; ИПУССК — integral index of balance between cardiac and vascular components; ИССР — cardiovascular regulation index; КВ — endurance coefficient; КЭК — circulatory efficiency coefficient; СИ — cardiac index; ДП — double product; УПСС — specific peripheral vascular resistance; АП — adaptive potential.

Таблица 4. Корреляционная матрица для факторных признаков регрессионной модели
Table 4. Correlation matrix for factor features of the regression model

Коррелируемые показатели	Симпатотоники и ваготоники ($n = 74$)	
	r	p
Масса тела — ДАД	0,16	>0,05
Масса тела — ЧСС	0,06	>0,05
Масса тела — ПД	0,36	<0,05
Масса тела — АП	0,40	<0,05
ДАД — ЧСС	0,18	>0,05
ДАД — ПД	-0,17	>0,05
ДАД — АП	0,65	<0,05
ЧСС — ПД	0,04	>0,05
ЧСС — АП	0,40	<0,05
ПД — АП	0,40	<0,05

Примечание: таблица составлена авторами; n — количество испытуемых, p — уровень статистической значимости различий. Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; АП — адаптационный потенциал.

Note: the table is compiled by the authors; n — number of participants, p — statistical significance level. Abbreviations: ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate; ПД — pulse pressure; АП — adaptive potential.

Таблица 5. Стандартизированные β -коэффициенты для модели множественной регрессии
Table 5. Standardized β coefficients for multiple regression model

	β^*	Std.Err. of β^*	β	Std.Err. of β	t (69)	p -value
Intercept			-1,19468	0,084403	-14,1545	0,000000
Масса тела	0,102232	0,022874	0,00329	0,000736	4,4693	0,000030
ДАД	0,620599	0,021990	0,02286	0,000810	28,2218	0,000000
ЧСС	0,522362	0,021086	0,01053	0,000425	24,7724	0,000000
ПД	0,453177	0,022966	0,01458	0,000739	19,7327	0,000000

Примечание: таблица составлена авторами; β^* — стандартизированный коэффициент регрессии; Std.Err. of β^* — стандартная ошибка стандартизованного коэффициента регрессии; β — коэффициент регрессии; Std.Err. of β — стандартная ошибка коэффициента регрессии; t (69) — расчетное значение t -критерия для оценки значимости коэффициента регрессии; p -value — уровень значимости. Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; АП — адаптационный потенциал.

Note: compiled by the authors; Note: the table was compiled by the authors; β^* — standardized regression coefficient; Std.Err. of β^* — standardized regression coefficient standard error; β — regression coefficient; Std.Err. of β — standard error of regression coefficient; t (69) — calculated value of T -criterion in assessing the significance of regression coefficient; p -value — the significance level. Abbreviations: ДАД — diastolic blood pressure (DBP); ЧСС — heart rate (HR); ПД — pulse pressure; АП — adaptation potential. Abbreviations: ДАД — diastolic blood pressure; ЧСС — heart rate; ПД — pulse pressure; АП — adaptive potential.

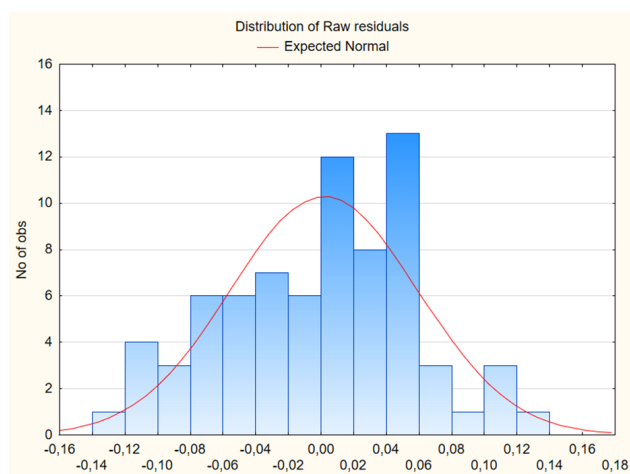


Рис. 3. Частотная гистограмма для проверки остатков на нормальность

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Frequency histogram for residual normality test

Note: performed by the authors

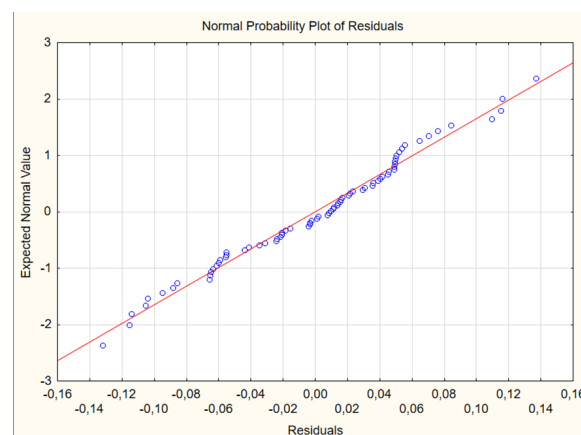


Рис. 4. Нормально-вероятностный график для проверки остатков на нормальность

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Normal-probability plot of testing residuals for normality

Note: performed by the authors.

Уравнение полиномиальной регрессии является статистически достоверным с уровнем значимости $p < 0,05$. Значение $F = 280,75$. Доля вариации АП на 97,0% объясняется вариацией факторных признаков ($R^2 = 0,97$). Значимыми в модели являются только предикторы m_5 — ЧСС и m_7 — ПД (для $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Во время экзаменов у 73,0% студентов отмечается выраженная активация симпатического отдела АНС, а у 27,0% студентов определяется активация парасимпатического отдела (–ВИК). У симпатотоников показатели УОК, СИ, МОК и КЭК достоверно выше, а ДАД, СрГД, ИССР меньше, чем у парасимпатотоников. Поскольку значение адаптационного потенциала, показывающего уровни напряженности деятельности сердечно-сосудистой системы и общее функциональное состояние обследуемых, превышало 2 балла, это позволило говорить о напряжении адаптации сердечно-сосудистой системы у студентов во время сдачи экзамена. Исходя из проведенного корреляционного регрессионного анализа установлено, что наиболее существенной является модель множественной линейной регрессии для прогнозирования адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы. Определены группы факторов (масса тела, ДАД, ЧСС и ПД), оказывающих существенное влияние на зависимую переменную АП, что позволило произвести отбор предикторов с зависимыми переменными.

Ограничения исследования

На момент исследования не учитывалось эмоциональное состояние студентов во время сдачи экзаменов, что может являться одним из ограничений. Возможны влияния уровня тревожности как личностной, так и ситуативной на изменение как центральной, так и периферической гемодинамики. Данные взаимосвязи требуют, несомненно, дальнейшего изучения. Невзирая на то что анализ вариабельности сердечного ритма — простой, доступный способ оценки состояния нейрогуморальных регуляторных систем, методика регистрации не позволяют провести качественный анализ записи у студентов во время экзамена в силу ограниченности времени.

Интерпретация результатов исследования

Выявлены особенности гемодинамических показателей у студентов в зависимости от исходного тонуса автономного отдела периферической нервной системы: с парасимпатикотоническим и симпатикотоническим типами. В поддержании МОК у парасимпатотоников большее значение имела величина ОПСС, тогда как у симпатикотоников — ЧСС. На неэкономичность работы сердца у симпатикотоников указывает то, что значение ДП не соответствовало норме, тогда как у парасимпатотоников этот параметр не отклонялся от нормы. Выявленные отличия аналогичны результатам других исследований.

Например, сердечно-сосудистая система служит индикатором адаптационного потенциала организма и реагирует на внутренние и внешние изменения. Участие системы кро-

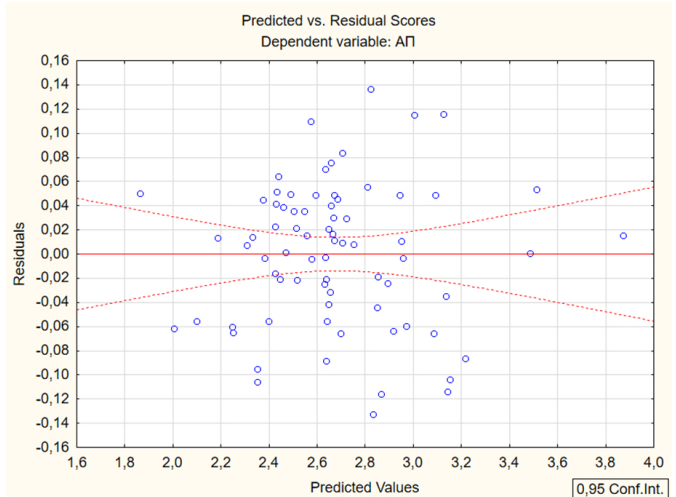


Рис. 5. График для оценки независимости остатков от предсказанных по уравнению регрессии значений отклика

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Plot of residuals assessment independence from the response values predicted by the regression equation

Note: performed by the authors.

вообращения в адаптационном процессе связано с изменением показателей ее уровня функционирования: ударного и минутного объема кровообращения, ЧСС, АД [19].

Эконометрические прогностические модели активно используются в сфере медицины, что позволяет прогнозировать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [20–22].

В работе М. В. Войтиковой и соавт. предложена линейная регрессионная модель для параметров АД с последующим применением классификатора по методу опорных векторов [23].

Для определения уровня функционирования системы кровообращения и ее адаптационного потенциала А. П. Берсенева (1991 год) предложила использовать индекс функциональных изменений (ИФИ). Этот индекс измеряется в баллах. Для расчета ИФИ необходимы следующие данные: частота пульса (ЧП), артериальное давление (САД и ДАД), рост (Р), масса тела (МТ) и возраст (В) человека. $ИФИ = 0,011 \times ЧП + 0,014 \times САД + 0,008 \times ДАД + 0,014 \times В + 0,009 \times МТ - 0,009 \times Р - 0,27$. Следует отметить, что для оценки уровня функционирования организма использовалась терминология теории адаптации: удовлетворительная адаптация; напряжение механизмов адаптации; неудовлетворительная адаптация и срыв адаптации.

Адаптационный потенциал был разработан Р. М. Бавевским и А. П. Берсеновой в 1997 году¹. Этот показатель основывается на ряде параметров сердечно-сосудистой системы, антропометрических данных и учитывает возраст испытуемого. Он рассчитывался по формуле: $АП = 0,011 \times ЧСС + 0,014 \times АДс + 0,008 \times АДд + 0,014 \times В + 0,009 \times МТ - 0,009 \times Р - 0,27$. Полученный в баллах

¹ Бавевский Р. М., Берсенева А. П. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний. М.: Медицина, 1997. 265 с.

результат соответствует определенной степени адаптированности организма: <2,6 — удовлетворительная адаптация; 2,6–3,09 — напряжение механизмов адаптации; 3,10–3,6 — неудовлетворительная адаптация; >3,6 — срыв адаптации.

Нашей задачей являлось упрощение способа расчета адаптационного потенциала, расширение круга обследуемого контингента, не снижая при этом качество оценки уровня адаптации.

В работе Л. А. Коневских и соавт.² приведена модифицированная формула адаптационного потенциала: $АП = 1,238 + 0,09 \times ЧП$. Величина АП, рассчитанная по формуле, тесно коррелировала (коэффициент корреляции = 0,93, $m = 0,39$) с величиной ИФИ, полученной по формуле, предложенной А. П. Берсеновой (1991). Целью создания изобретения было упростить методику, увеличить количество охватываемых пациентов без ущерба для качества оценки степени адаптации. Авторы статьи сравнили два метода оценки адаптации и обнаружили, что новый метод не уступает прототипу по точности оценки уровня адаптации. Способ осуществлялся следующим образом: после того как пациент проведет 15 минут в состоянии покоя, на лучевой артерии определяют частоту пульса в течение 1 минуты. Затем вычисляли значение АП по уравнению: $АП = 1,238 + 0,09 \times ЧП$ и по величине АП определяли уровень адаптации.

В работе Н. В. Репалова и соавт. было проведено изучение АП у иностранных студентов в условиях предэкзаменационного стресса. Адаптационный потенциал определяли по уравнению Л. А. Коневских. Интерпретация результата описывается следующим образом: если значение АП меньше 7,2, то он считается удовлетворительным; если значение находится в диапазоне от 7,21 до 8,24, то наблюдается напряжение адаптационных механизмов; если значение варьируется от 8,25 до 9,85, то это указывает на неудовлетворительную адаптацию; если же АП превышает 9,86, то происходит срыв адаптационных механизмов. В ходе исследования было зафиксировано снижение адаптационного потенциала ($p < 0,01$) как до, так и после написания предварительного экзаменационного теста. Показатели адаптационного потенциала находились в диапазоне от 7,21 до 8,24 балла, что указывает на напряжение адаптационных механизмов [24].

В статье Е. Т. Колунина и соавт. было отмечено, что к существенным недостаткам расчетного способа АП по Л. А. Коневских относится то, что в качестве объ-

ективного критерия гемодинамики и, следовательно, АП использовался только один показатель, каким являлся ЧСС. Авторы указывают на то, что недостатком указанного способа являлось отсутствие учета возрастных особенностей человека, существенно влияющих на уровень адаптации [25].

В работе Р. В. Хурса и М. В. Войтикова приведены доказательства возможности применения линейной регрессии с целью определения гемодинамического фенотипа на основе количественных значений индивидуальных регрессионных коэффициентов. Составлена линейная регрессия систолического давления по пульсовому давлению в индивидуальном ряду величин артериального давления. Авторы статьи указывают на то, что величины артериального давления имеют интегральный характер, являясь результатом совместной работы сердца, эластичности сосудов, функционирования периферических мышц, а также объема и реологических свойств крови³. Данные величины зависят от автономной активности элементов сердечно-сосудистой системы и влияния сложных регуляторных механизмов, что подтверждает наличие нелинейной природы этой системы. Что обуславливает необходимость применения нелинейных моделей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что автономная неустойчивость у студентов во время экзамена, проявляющаяся в преобладании симпатических или парасимпатических влияний, сопровождается существенными сдвигами гемодинамических параметров. Достоверные различия показателей гемодинамики в зависимости от доминирующего типа автономного отдела периферической нервной системы свидетельствуют о значимости нейрогуморальных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы. Значения адаптационного потенциала, который отражает уровень напряженности в работе сердечно-сосудистой системы и общее функциональное состояние испытуемого, превышали 2,0 балла, что указывало на напряжение адаптации сердечно-сосудистой системы. Исходя из проведенного корреляционного регрессионного анализа установлено, что наиболее существенной является модель множественной линейной регрессии для прогнозирования адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы. Проведенный отбор предикторов позволил определить группу факторов (масса тела, ДАД, ЧСС и ПД), оказывающих существенное влияние на зависимую переменную АП.

² Коневских Л. А., Лихачева Е. И., Оранский И. Е. *Способ оценки адаптационного потенциала*. Патент № 2314019. Дата начала действия: 23.01.2006. Дата публикации патента: 10.01.2008.

³ Хурса Р. В., Войтикова М. В. Линейные зависимости в параметрах артериального давления: обоснование и применение для определения гемодинамического фенотипа. *Здравоохранение (Минск)*. 2021;3(888):44–55.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Скиба И.Е., Коновалов Ф.А., Мавлиев Ф.А., Назаренко А.С., Ибрагимов И.Ф. Оценка кардиореспираторных показателей студентов-медиков, обучающихся по специальности «Лечебное дело», как фактора необходимости оптимизации содержания их физического воспитания. *Современные наукоемкие технологии*. 2020;(12-1):227–231. <https://doi.org/10.17513/snt.38438>
Skiba IA, Konovalov IE, Mavliev FA, Nazarenko AS, Ibragimov IF. Evaluation of cardiorespiratory indicators of medical students that study general medicine as a factor in the need to optimize the content of their physical education. *Modern high technologies*. 2020;(12-1):227–231 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/snt.38438>
2. Евсеева М.Е., Еремин М.В., Сергеева О.С., Симхес Е.В., Барабаш И.В., Кудрявцева В.Д., Крючков М.С. Проспективный анализ основных факторов риска и сосудистого статуса у студентов за время обучения в медицинском ВУЗе. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5143. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5143>
Evseyeva ME, Eremin MV, Sergeeva OV, Simhes EV, Barabash IV, Kudryavtseva VD, Kruchkov MC. Prospective analysis of the major risk factors and vascular status in students during the period of education at a medical university. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5143 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5143>
3. Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Смышляева Т.Л., Батанина И.А. Кардиоваскулярные факторы риска у лиц молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением и эссенциальной артериальной гипертензией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(4):101–111. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111>
Antropova ON, Silkina SB, Osipova IV, Smyshlyayeva TL, Batanina IV. Cardiovascular risk factors in younger adults with high-normal blood pressure and essential hypertension. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(4):101–111 (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-101-111>
4. Радышевская Т.Н., Старикова И.В., Питерская Н.В. Анализ показателей вегетативной регуляции и системной гемодинамики у студентов на различных этапах адаптации к учебному процессу. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2020;1(73):102–105. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-102-105](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-102-105)
Radyshevskaja TN, Starikova IV, Piterskaja NV. Analysis of indices of autonomic nervous regulation and system hemodynamics in students at various stages of adaptation to the educational process. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2020;1(73):102–105 (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1\(73\)-102-105](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-1(73)-102-105)
5. Аль-Шаммари М.Я.И., Погребняк Т.А., Чернявских С.Д., Горбунова И.И. Анализ системных параметров гемодинамики у студентов-первокурсников разных этнических групп с учетом типа автономной регуляции сердечного ритма. *Вестник Российской государственной дружбы народов. Серия: Медицина*. 2019;23(1):9–18. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-1-9-18>
Al-Shammari MJ, Pogrebnyak TA, Chernyavskikh SD, Gorbunova II. Functional features of the myocardium among first-year students of different ethnic groups with regard to the type of autonomic regulation of the cardiac rhythm. *RUDN Journal of Medicine*. 2019;23(1):9–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2019-23-1-9-18>
6. Лукина С.Ф., Чуб И.С., Бореико А.П. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма в процессе решения прогностической задачи у студентов северного вуза. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2018;5(2):184–196. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-184-196>
Lukina SF, Chub IS, Boreiko AP. Features of vegetative regulation of heart rate in the process of solving the prognostic problem in students of northern high school. *Journal of Ural Medical Academic Science*. 2018;15(2):184–196 (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-184-196>
7. Алексеева В.А., Гурьева А.Б. Характеристика функциональных показателей юношей, занимающихся спортом, в зависимости от типа гемодинамики. *Якутский медицинский журнал*. 2021;4(76):5–7. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.76>
Alekseeva VA, Gurieva AB. Characteristics of the functional indicators of young men involved in sports, depending on the type of hemodynamics. *Yakutskii Meditsinskii Zhurnal*. 2021;4(76):5–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2021.76>
8. Беляева В.А. Анализ параметров центральной гемодинамики у студентов-медиков в предэкзаменационном периоде. *Здоровье населения и среда обитания — PH&LE*. 2021;10:67–73. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-10-67-73>
Belyayeva VA. Analysis of central hemodynamic parameters in medical students during the pre-examination study period. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2021;10:67–73 (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-29-10-67-73>
9. Спицин А.П., Княжев И.С., Резцов О.В. Комплексная оценка сердечно-сосудистой системы студентов младших курсов во время сдачи экзаменов. *Вятский медицинский вестник*. 2020;4(68):33–37. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10126>
Spitsin AP, Knyazhev IS, Reztsov OV. Comprehensive assessment of junior students' cardiovascular system in the course of examination session. *Vyatskii Meditsinskii Vestnik*. 2020;4(68):33–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10126>
10. Lawrence S, Mueller BR, Kwon P, Robinson-Papp J. Phenotyping autonomic neuropathy using principal component analysis. *Auton Neurosci*. 2023;245:103056. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103056>
11. Chow KE, Dhyani R, Chelimsky TC. Basic tests of autonomic function. *J Clin Neurophysiol*. 2021;38(4):252–261. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000789>
12. Kanazawa H, Fukuda K. The plasticity of cardiac sympathetic nerves and its clinical implication in cardiovascular disease. *Front Synaptic Neurosci*. 2022;14:960606. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2022.960606>
13. Князева Е.С., Лялякин С.В., Мищенко Н.В., Трифонова Т.А. Оценка функционального состояния организма студентов с использованием параметров вариабельности сердечного ритма. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;1(127). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.8>
Knyazeva ES, Lyalyakin SV, Mishchenko NV, Trifonova TA. An evaluation of the functional state of the body of students using heart rhythm variability parameters. *International Research Journal*. 2023;1(127) (In Russ.). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.8>
14. Куценко И.И., Боровиков И.О., Магай А.С., Булгакова В.П., Боровикова О.И. Разработка модели прогнозирования риска гнойно-воспалительных осложнений пуэрперии после операции кесарева сечения: ретроспективное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(1):26–36. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36>
Kutsenko II, Borovikov IO, Magay AS, Bulgakova VP, Borovikova OI. Model for predicting risk of postpartum purulent-inflammatory complications after cesarean section: cohort retrospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(1):26–36 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-26-36>
15. Красников И.В., Сетейкин А.Ю., Рот Б. Современные методы математического моделирования в биомедицинских исследованиях. *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2023;23(2):218–226. <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2023-23-2-218-226>
Krasnikov IV, Seteykin AY, Roth B. Modern approaches to the application of mathematical modeling methods in biomedical research. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*. 2023;23(2):218–226 (In Russ.). <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2023-23-2-218-226>
16. Хорев В.С., Ишбулатов Ю.М., Лапшева Е.Е., Киселев А.Р., Гриднев В.И., Безручко Б.П., Бутенко А.А., Пономаренко В.И., Караваев А.С. Диагностика направленной связи контуров регуляции кровообращения по временным рядам математической модели сердечно-сосудистой системы человека. *Информационно-управляющие системы*. 2018;1:42–48. <https://doi.org/10.15217/issn1684-8853.2018.1.42>
Khorev VS, Ishbulatov JM, Lapsheva EE, Kiselev AR, Gridnev VI, Bezruchko BP, Butenko AA, Ponomarenko VI, Karavaev AS. Diagnostics of directional coupling between blood circulation regulation loops using analysis of time series of mathematical model of human cardiovascular system. *Informatsionno-Upravlyaiushchie Sistemy*. 2018;1:42–48 (In Russ.). <https://doi.org/10.15217/issn1684-8853.2018.1.42>

17. Qian G, Mahdi A. Sensitivity analysis methods in the biomedical sciences. *Math Biosci.* 2020 May;323:108306. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2020.108306>
18. Avramouli A. Validation of Modeling and Simulation Methods in Computational Biology. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1194:323–330. https://doi.org/10.1007/978-3-030-32622-7_30
19. Фесюн А.Д., Датий А.В., Яковлев М.Ю., Черняховский О.Б. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы лиц, занимающихся физической культурой и спортом. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2019;9(2):68–71. <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.68>
Fesyun AD, Datiy AV, Yakovlev MYu, Chernyakhovsky OB. Assessment of the functional state of the cardiovascular system of individuals involved in physical education and sports. *Sports medicine: research and practice.* 2019;9(2):68–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.2.68>
20. Беляева В.А., Такоева Е.А. Адаптационный потенциал системы кровообращения и вариабельность сердечного ритма у студентов-медиков. *Современные проблемы науки и образования.* 2019;6:124. <https://doi.org/10.17513/spno.29313>
Belyayeva VA, Takeeva EA. Adaptation potential of the circulatory system and variability of the heart rhythm in medical students. *Modern Problems of Science and Education.* 2019;6:124 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.29313>
21. Алиева Г.М., Семилетова В.А. Изменения ряда параметров сердечно-сосудистой системы у студентов в первые месяцы занятия скандинавской ходьбой. *Международный студенческий научный вестник.* 2020;3:51. <https://doi.org/10.17513/msnv.20173>
Alieva GM, Semiletova VA. Changes in a series of cardiovascular system parameters for students in the first months of scandinavian walking. *Mezhdunarodnyi Studencheskii Nauchnyi Vestnik.* 2020;3:51 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/msnv.20173>
22. Мокашева Е.Н., Мокашева Е.Н., Гребенникова И.В., Земскова В.А., Болотских В.И. Быстрая оценка показателей сердечно-сосудистой системы с помощью кардиореспираторных индексов. *Успехи современной биологии.* 2023;143(2):144–150. <https://doi.org/10.31857/S0042132423020072>
Mokasheva EkN, Mokasheva EvN, Grebennikova IV, Zemskova VA, Bolotskikh VI. Rapid assessment of cardiovascular system parameters using cardiorespiratory indices. *Biology Bulletin Reviews.* 2023;143(2):144–150 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0042132423020072>
23. Войткова М.В., Хурса Р.В. Линейная регрессия параметров артериального давления для определения риска развития вторичной гипотензии. *Артериальная гипертензия.* 2015;6(44):38–42. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.6.44.2015.80879>
Voitykova MV, Khursa RV. Linear regression of blood pressure parameters to determine the risk of developing secondary hypotension. *Hypertension.* 2015;6(44):38–42 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.22141/2224-1485.6.44.2015.80879>
24. Репалова Н.В., Авдеева Е.В. Изменение адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы у иностранных студентов в условиях предэкзаменационного стресса. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2021;4:12–16. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13197>
Repalova NV, Avdeeva EV. Change in the adaptive potential of the cardiovascular system in foreign students under pre-examination stress. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy.* 2021;4:12–16 (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/mjpf.13197>
25. Колунин Е.Т., Прокопьев Н.Я., Дуров А.М., Губин Д.Г. Динамика возрастных значений уровня адаптационного потенциала по Л.А. Коневских у мальчиков второго детства, занимающихся греко-римской борьбой. *Тюменский медицинский журнал.* 2019;21(1):55–58. <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-55-58>
Kolunin ET, Prokopiev NJ, Durov A M, Gubin DG. Dynamics of age-dependent adaptive capacity estimated by method of L. A. konevskikh in boys 8-12 years of age engaged in greco-roman wrestling sports. *Tyumenskii Meditsinskii Zhurnal.* 2019;21(1):55–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.36361/2307-4698-2019-21-1-55-58>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Княжев Илья Сергеевич — студент федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0009-0005-3270-1738>

Караулова Лариса Владимировна — кандидат педагогических наук, доцент кафедры физики и медицинской информатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4618-8443>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ilya S. Knyazhev — Student, Kirov State Medical University

<https://orcid.org/0009-0005-3270-1738>

Larisa V. Karaulova — Cand. Sci. (Ped.), Assoc. Prof., Department of Physics and Medical Informatics, Kirov State Medical University

<https://orcid.org/0000-0003-4618-8443>

Резцов Олег Викторович — кандидат медицинских наук, доцент; заведующий кафедрой анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9671-2402>

Спицин Анатолий Павлович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой патофизиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0942-6361>

Oleg V. Reztsov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of Anatomy Department, Kirov State Medical University

<https://orcid.org/0000-0002-9671-2402>

Anatoly P. Spitsin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Pathophysiology Department, Kirov State Medical University

<https://orcid.org/0000-0002-0942-6361>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-77-86>

УДК: 61: 340.6

Посмертные изменения тканей и динамика их импедансометрических показателей: доклиническое экспериментальное исследование

О.С. Лаврукова¹, Е.Л. Казакова¹, А.Ю. Поляков²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», пр. Ленина, д. 33, г. Петрозаводск, 185910, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Карелия «Бюро судебно-медицинской экспертизы», ул. Л. Толстого, д.38, г. Петрозаводск, 185003, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Установление происходящих в посмертном периоде закономерностей является одной из главных задач судебно-медицинского учения о смерти и трупных явлениях. Понимание этих закономерностей непосредственно связано с реконструкцией условий посмертного периода и, следовательно, определением давности наступления смерти. **Цель исследования** — анализ посмертных изменений тканей трупов и динамики их импедансометрических показателей в условиях естественного биоценоза. **Методы.** Исследованы трупы модельных биообъектов — восьми свиней, в возрасте одного-двух месяцев, весом до 10 кг. Экспериментальные исследования процесса разложения трупа проведены в условиях естественного биоценоза, ежедневно на протяжении 28 суток в двух повторностях. Фиксировались и анализировались изменения тканей трупов в процессе разложения. Предметом биофизических исследований являлись показатели импеданса тканей трех диагностических зон биообъекта: кожно-мышечного лоскута, хрящевой части третьего ребра и пяточного сухожилия. Измерения импеданса для каждого срока давности наступления смерти проводились на пяти частотах тока исследования: 100 и 120 Гц, 1, 10 и 100 кГц. Всего снято 2400 показаний. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). **Результаты.** Существует взаимосвязь биологических изменений тканей трупа в посмертном периоде с характером динамики их импеданса. При исследовании импеданса в условиях естественного биоценоза установлена идентичная его зависимость от срока давности наступления смерти для всех частот тока исследования всех диагностических зон модельных биообъектов: можно выделить начальный интервал 0–4 суток, где импеданс дает «всплеск» с дальнейшим более плавным его уменьшением. Для тканей мертвого организма зафиксировано наличие дисперсии импеданса в целом в исследуемом интервале частот и отсутствие дисперсии непосредственно для высоких частот. **Заключение.** Понимание причин и сущности процессов, протекающих в теле посмертно, позволяет оценить и обосновать изменения каких-либо характеристик тканей, измеряемых количественно, в том числе и показателей импеданса, а также прогнозировать перспективность их использования в конкретных практических целях, а именно для диагностики давности наступления смерти.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ткани, посмертные изменения, импеданс, динамика, давность наступления смерти

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лаврукова О. С., Казакова Е. Л., Поляков А. Ю. Посмертные изменения тканей и динамика их импедансометрических показателей: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 77–86. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-77-86>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследования, описанные в данной работе, были проведены в рамках реализации Программы поддержки научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ (НИОКР) студентов, аспирантов и лиц, имеющих ученую степень, финансируемой Правительством Республики Карелия (проект № КГРК 23–16).

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение исследования одобрено комитетом по медицинской этике при Министерстве здравоохранения Республики Карелия и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Петрозаводский государственный университет» (ул. Пирогова, д. 3, г. Петрозаводск, Россия), протокол № 43 от 19.05.2019 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали руководству ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилам работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ЕЭС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

ВКЛАД АВТОРОВ: О. С. Лаврукова, Е. Л. Казакова, А. Ю. Поляков — разработка концепции и дизайна исследования; О. С. Лаврукова — ресурсное обеспечение исследования; О. С. Лаврукова, А. Ю. Поляков — сбор данных; О. С. Лаврукова, Е. Л. Казакова, А. Ю. Поляков — анализ и интерпретация результатов; О. С. Лаврукова, Е. Л. Казакова — обзор литературы, проведение статистического анализа; О. С. Лаврукова, Е. Л. Казакова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. Ю. Поляков — 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.

© Лаврукова О. С., Казакова Е. Л., Поляков А. Ю., 2023

✉КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР: Лаврукова Ольга Сергеевна, e-mail: olgalavrukova@yandex.ru; ул. Пархоменко, д. 69, г. Петрозаводск, 185002, Россия.

Получена: 27.02.2023 / Получена после доработки: 03.08.2023 / Принята к публикации: 12.09.2023

Postmortem tissue changes and dynamics of their impedance parameters: a preclinical experimental study

Olga S. Lavrukova¹, Elena L. Kazakova¹, Aleksey Yu. Polyakov²

¹ Petrozavodsk State University, Lenina str., 33, Petrozavodsk, 185910, Russia

² Bureau of Forensic Medical Examination, Tolstogo str., 38, Petrozavodsk, 185003, Russia

ABSTRACT

Background. Establishing regularities in postmortem intervals comprises one of the main tasks of the forensic science of death and cadaveric phenomena. The knowledge of these regularities is directly related to reconstructing the postmortem conditions and, consequently, to determining the postmortem interval. **Objective.** To analyze postmortem changes in cadaver tissues and dynamics of their impedance parameters under the conditions of natural biocenosis. **Methods.** The study involved the cadavers of model biological objects – eight pigs, aged one to two months, weighing up to 10 kg. Experimental studies of cadaver decomposition were carried out under natural biocenosis conditions, daily for 28 days with two replications. Changes in cadaver tissues during decomposition were recorded and analyzed. The subject of biophysical studies was the tissue impedance parameters of three diagnostic zones of the biological object: the musculocutaneous flap, the cartilaginous part of the third rib and the calcaneal tendon. Impedance measurements for each postmortem interval were performed at five studied current frequencies: 100 and 120 Hz, 1, 10 and 100 kHz. A total of 2,400 readings were taken. Statistical analysis of the study results was carried out by means of Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). **Results.** Postmortem biological changes in cadaver tissues correlate with the nature of their impedance dynamics. The study of impedance under conditions of natural biocenosis established its identical dependence on the postmortem interval for all current frequencies of the study of all diagnostic zones of model biological objects: in the initial interval of 0–4 days, the impedance gives a “surge” followed by a smoother decrease. Cadaver tissues were recorded to indicate the presence of impedance dispersion in general in the studied frequency range and the absence of dispersion directly for high frequencies. **Conclusion.** Understanding the causes and essence of postmortem processes contributes to assessing and substantiating changes in any characteristics of tissues measured quantitatively, including impedance indicators, as well as to predicting the prospects of their use for specific practical purposes, in particular, for determining the postmortem interval.

KEYWORDS: tissues, postmortem changes, impedance, dynamics, postmortem interval

FOR CITATION: Lavrukova O.S., Kazakova E.L., Polyakov A.Yu. Postmortem tissue changes and dynamics of their impedance parameters: A preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 77–86. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-77-86>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

FUNDING: The research was carried out within the framework of the Research and Development (R&D) Support Program for Students, Postgraduates and Degree Holders funded by the Government of the Republic of Karelia (project No. KGRK 23-16).

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved by the Ethics Committee (Ministry of Health, Republic of Karelia) and Petrozavodsk State University (Pirogova Street, 3, Petrozavodsk, Russia), Minutes No. 43 of May 19, 2019. The laboratory animal care has been organized in accordance with the ARRIVE guidelines (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments), the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, EU Directive 86/609/ECC, and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Lavrukova O.S., Kazakova E.L., Polyakov A.Yu. — concept statement and contribution to the scientific layout; Lavrukova O.S. — research resourcing; Lavrukova O.S., Polyakov A.Yu. — data collection; Lavrukova O.S., Kazakova E.L., Polyakov A.Yu. — analysis and interpretation of the results; Lavrukova O.S., Kazakova E.L. — literature review, statistical analysis; Lavrukova O.S., Kazakova E.L. — drafting the manuscript and preparing its final version; Polyakov A.Yu. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed 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: Olga S. Lavrukova, e-mail: olgalavrukova@yandex.ru; Parkhomenko, 69, Petrozavodsk, 185002, Russia

Received: 27.02.2023 / Revised: 03.08.2023 / Accepted: 12.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Установление происходящих в посмертном периоде закономерностей является одной из главных проблем судебно-медицинского учения о смерти и трупных явлениях [1]. Познание этих закономерностей непосредственно связано с реконструкцией условий посмертного периода и, следовательно, определением давности наступления смерти (ДНС).

Наиболее полно изучены ранние посмертные изменения, развивающиеся в сроки до 72 часов с момента наступления смерти. Количество исследований, направленных на изучение гнилостно измененных трупов, значительно меньше, чем количество аналогичных исследований гнилостно неизмененных трупов [2]. Недостаточная изученность и противоречивость критериев определения ДНС в поздние сроки посмертного периода и сложившаяся практика ограниченного использования нетрадиционных (инструментальных) методов, в частности биофизических, показывают острейшую актуальность данного направления исследования и в то же время трудность научно-практической реализации [3]. Так, импедансометрический подход к определению ДНС базируется на фундаментальных биофизических процессах, которые протекают в биологических тканях и характер которых определяется биохимическим состоянием объекта. Метод импедансометрии высокочувствителен и позволяет регистрировать объективные данные. Преимуществами метода являются доступность необходимого оборудования и простота методики, позволяющие использовать его как средство экспресс-диагностики, подкрепляя инструментально традиционные методы анализа трупных явлений.

Основой диагностики ДНС были и останутся ранние и поздние трупные изменения, а лабораторные методы, по крайней мере, на современном этапе их разработки, следует рассматривать в качестве дополнительных. Изучение последовательных трансформаций тканей трупа в процессе его разложения и их взаимосвязи с изменениями его микробиологических, энтомологических, биофизических характеристик являются основой для разработки дополнительных инструментов определения ДНС [4–8]. Ранние и поздние трупные изменения, то есть посмертные изменения, их динамика должны рассматриваться и с точки зрения общего биологического процесса, а пока «порядка» в стадиях разложения трупа (ни с общепатологической, ни с судебно-медицинской точки зрения) нет. В аспекте практических целей судебно-медицинской экспертизы представляется целесообразной периодизация на основе патоморфологии разложения тканей трупа с пониманием причин смены тех или иных стадий и, соответственно, методов диагностики давности наступления смерти. Также следует учитывать, что процесс разложения мертвых тел зависит от ряда факторов, особенно связанных с воздействием на мертвое тело климатических и геофизических условий, физических свойств почвы и воды, а также возможностью доступа к трупу некрофильных насекомых [9] и повоночных-падальщиков.

Наиболее рациональным представляется комплексный подход к изучению вопроса установления ДНС: нако-

пление сведений о качественных и количественных характеристиках и закономерностях разложения мертвого органического вещества, установление закономерностей изменения количественных параметров от срока ДНС. Такой подход в перспективе позволит начать разработку компьютерной системы, способной не только выполнять однажды запрограммированную последовательность действий над известными судебно-медицинскими экспертами данными, но и самой анализировать вновь поступающую информацию и находить в ней закономерности.

Цель исследования — анализ посмертных изменений тканей трупов и динамики их импедансометрических показателей в условиях естественного биоценоза.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследованы модельные биообъекты — трупы свиней мужского пола, в возрасте одного-двух месяцев, весом до 10 кг. Трупы были получены со скотобойни фермерского хозяйства, где животных забили традиционным способом, без повреждений кожных покровов.

Размещение и содержание

В связи с особенностями исследования размещение и содержание животных не проводилось.

Дизайн исследования

Доклиническое экспериментальное исследование выполнено на трупах свиней, находящихся в условиях естественного биоценоза. Продолжительность исследования — 28 суток, кратность — ежедневно. В процессе биологических исследований фиксировались и анализировались изменения тканей трупов при их разложении. Предметом биофизических исследований являлись показатели импеданса тканей трех диагностических зон каждого трупа: кожно-мышечного лоскута, хрящевой части третьего ребра и пяточного сухожилия. Проводился анализ динамики абсолютных значений и коэффициента дисперсии импеданса в зависимости от срока давности наступления смерти. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Исследованы трупы восьми свиней.

Критерии соответствия

Критерии включения

Животные мужского пола, массой 9–10 кг, без видимых повреждений и проявлений заболеваний, известная дата наступления смерти (не более суток), наличие только ранних трупных явлений.

Критерии исключения

Животные женского пола, масса менее 9 и более 10 кг, наличие поздних трупных явлений.

Рандомизация

Эксперимент проведен в двух повторностях: с 20 июня по 18 июля 2022 г. (период I, 4 трупа), и с 8 июля по 5 августа 2022 г. (период II, 4 трупа). Отбор животных осуществлялся на ферме случайным образом согласно критериям включения в исследование.

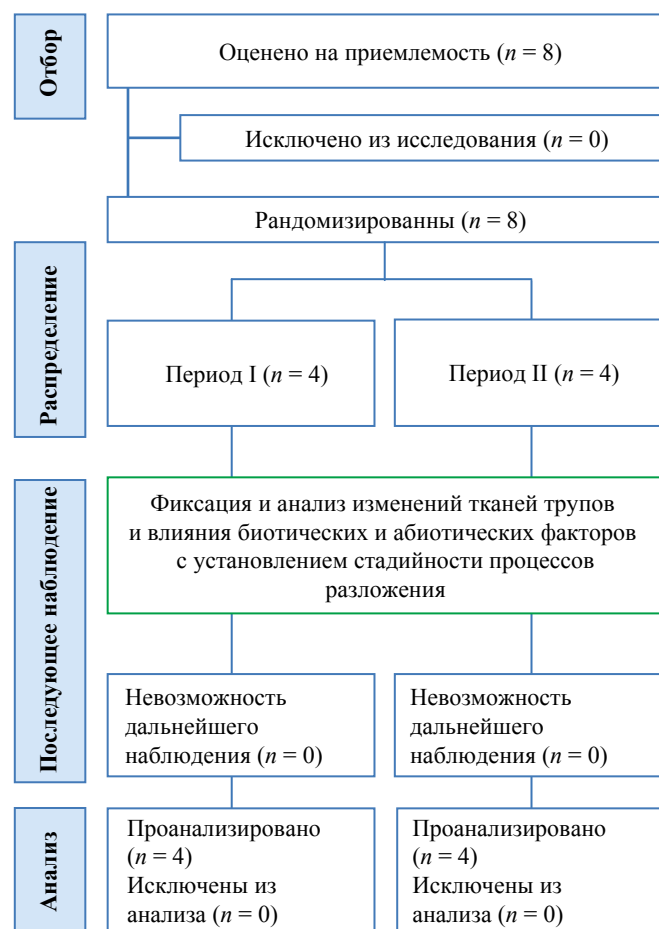


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

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

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to ARRIVE recommendations)

Обеспечение анонимности данных

Проведение эксперимента, оценка результатов и анализ полученных данных осуществлялись без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Проводилась фиксация и анализ изменений тканей трупов и влияния биотических и абиотических факторов с установлением стадийности процессов разложения.

Выполнены измерения величины импеданса Z для каждого срока ДНС на пяти частотах тока исследования: 100 и 120 Гц, 1, 10 и 100 кГц для трех диагностических зон каждого биообъекта. Всего снято 2400 показаний. Для оценки характера дисперсии Z мы использовали коэффициент дисперсии $k_d = Z_{нч}/Z_{вч}$, где $Z_{нч}$ — импеданс на низкой частоте (100 Гц), $Z_{вч}$ — импеданс на высокой частоте (100 кГц) и коэффициент поляризации $k_n = Z(10 \text{ кГц})/Z(100 \text{ кГц})$.

Экспериментальные процедуры

Условия проведения исследования

Исследования проведены на территории садовых посадок частного сектора летом 2022 года. Характеристика района исследования представлена в таблице 1.

Приманки выкладывали на верхний почвенный слой на расстоянии более 25 м друг от друга с целью ограничения взаимного влияния. Для сохранности трупов на месте и ограничения воздействия некробионтов их защищали с помощью клеток из мелкоячеистой металлической сетки.

Показатели основных абиотических факторов среды на момент отбора проб приведены в таблице 2.

Экспериментальные процедуры

Наблюдение изменений тканей трупов модельных биообъектов, пребывавших в условиях естественного биоценоза, проводилось на протяжении 28 дней исследования. Зафиксированы характерные изменения мягких тканей трупов в процессе протекания двух стадий разложения.

Импеданс измеряли прибором Keysight U1731 (бренд/производитель: Keysight Technologies (США), страна происхождения: Малайзия). Выбор прибора обусловлен его портативностью, мобильностью и простотой в использовании. Прибор имеет 2 датчика в виде игл из нержавеющей стали диаметром 0,5 мм и длиной погружной части 5 мм. Датчики жестко фиксировали на расстоянии 5 см друг от друга. При снятии показаний датчики вводили в ткань диагностической зоны на всю длину погружной части (5 мм) путем прокола. Измерения импеданса проводили на 5 частотах (100 и 120 Гц; 1, 10 и 100 кГц). Выбор частот определялся анализом данных литературы [10] и возможностями измерительного прибора.

Измерение импеданса проводили на трех диагностических зонах трупа: хрящевая часть III ребра, кожно-мышечный лоскут плеча и пяточное сухожилие. При выборе диагностических зон руководствовались требованиями

Таблица 1. Характеристика района исследования

Table 1. Characteristics of the study area

Показатель	Характеристика
Район	Восточно-Европейская равнина (северо-запад России, берег Онежского озера)
Территориальное размещение биоценоза	Зона населенного пункта
Характер растительности	Смешанная растительность, присутствие хвойных и лиственных пород
Почвы	Подзолистые песчано-супесчано-суглинистые, а также торфяные и торфяно-глеевые

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

Таблица 2. Показатели температуры, влажности среды и атмосферного давления при проведении биологических наблюдений и измерении импеданса

Table 2. Indicators of temperature, humidity and atmospheric pressure during biological observations and impedance measurement

№ периода	Среднесуточная температура (t)	Влажность воздуха (φ)	Атмосферное давление (p)
период I с 20 июня по 18 июля	$t_{\min} = 13,7^{\circ}\text{C}$ $t_{\max} = 22,6^{\circ}\text{C}$	$\varphi_{\min} = 61,6\%$ $\varphi_{\max} = 86,1\%$	$p_{\min} = 746 \text{ мм рт. ст.}$ $p_{\max} = 753 \text{ мм рт. ст.}$
период II с 8 июля по 5 августа	$t_{\min} = 12,6^{\circ}\text{C}$ $t_{\max} = 25,1^{\circ}\text{C}$	$\varphi_{\min} = 51,6\%$ $\varphi_{\max} = 84,2\%$	$p_{\min} = 749 \text{ мм рт. ст.}$ $p_{\max} = 758 \text{ мм рт. ст.}$

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

доступности ткани для исследования и максимального снижения влияния индивидуальных особенностей биообъекта на измерение. Зона «кожно-мышечный лоскут» имеет удобное расположение и легко исследуется. Для каждого нового измерения в кожно-мышечном лоскуте производили новые проколы в связи постоянным контактом диагностической зоны с внешней средой и подсыханием краев проколов. При измерениях импеданса хряща требовался кожный разрез. Для доступа к сухожилию делали вертикальный разрез длиной 5 см в проекции пяточного сухожилия (*tendo calcaneus*). Диагностические зоны «хрящ» и «сухожилие» также имеют удобное расположение, их легко исследовать, а вводимые в их ткань иглы датчика не задевают другие ткани и органы. После снятия показаний эти области легко закрываются кожей во избежание постоянного контакта внешней средой, подсыхания и изменения протекания процесса гниения. Для каждого нового измерения иглы датчика вводили в проколы, оставшиеся от предыдущего измерения.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Методы статистического анализа данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft, США). Числовыми характеристиками выборки из 8 биообъектов являются медианные значения величины импеданса Z и коэффициентов k_d и k_n , значения нижнего и верхнего квартилей. Различия между количественными параметрами, соответствующими разным срокам ДНС, оценивали с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для зависимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперимент проводился на трупах модельных биообъектов [11, 12], пребывавших в условиях естественного биоценоза. Прослежены две стадии разложения мягких тканей трупов модельных биообъектов, которые условно можно обозначить как «преимущественно микробиологическая», а затем «микробно-зоологическая» утилизация.

Преимущественно микробная деструкция является первой стадией [13], начинающейся с наступления биологической смерти и заканчивающаяся с появлением гни-

лостной эмфиземы. В эту стадию в трупах преобладает бактериальная жизнедеятельность, приводящая к постепенному разрушению трупных тканей. При наружном осмотре эта стадия делится на два этапа: неизмененного или «свежего» трупа — без гнилостных изменений и этап, когда гнилостные изменения заметны наблюдателю — конец первых суток, начало вторых — появляется трупный запах и зеленоватый цвет кожи живота.

Трупный запах появляется в результате жизнедеятельности микроорганизмов, прижизненно населяющих кишечник организма. Микробы выделяют множество газов, увеличивая объем как кишечника, так и брюшной полости в целом — живот раздувается и брюшная стенка становится напряженной. Одним из этих газов является сероводород, вступающий в реакцию с миоглобином и гемоглобином, в результате которой образуются сульфгемоглобин и сульфмиоглобин, изменяющие цвет кожных покровов в грязно-зеленый. Эти явления хорошо заметны уже ко вторым суткам наблюдения.

С появлением некрофильных — питающихся омертвевшими трупными тканями — насекомых начинается вторая стадия [14–17]. В наших наблюдениях эта стадия начинается с 4–5 суток срока ДНС. Увеличивающийся объем гнилостных газов в эту стадию продолжает «раздувать» труп, сглаживая визуально переход головы к туловищу, язык начинает выступать из полости рта, а глазные яблоки — из глазниц. Из полости рта и носа подтекает гнилостного вида грязно-бурая жидкость, а из начинающего зиять заднепроходного отверстия выделяются каловые массы. На ощупь можно ощутить гнилостную эмфизему в виде «похрустывания» мягких тканей. Половые органы мужских особей заметно увеличивались в объеме. Кожа приобретает грязно-зеленоватый цвет уже повсеместно, в виде грязно-бурых полос становится отчетливо видна гнилостная венозная сеть. Поверхностные слои кожи отслаиваются в виде заполненных буро-красной жидкостью пузырей, впоследствии рвущихся и обнажающих более глубокие слои кожи. Дальнейшее увеличение объема гнилостных газов приводит к разрывам кожи живота и выпадению через них петель кишечника. К концу второй — началу третьей недели мягкие ткани трупа становятся осклизлыми и легко рвутся при ощупывании. Мягкие ткани постепенно изменяются, принимая вид однородной зловонной

вязкой массы, «сползающей» с подлежащих костей. Аналогичным же образом происходит изменение внутренних органов. На четвертой неделе труп становится доступен воздействию окружающей среды полностью — гнилостных газов в мягких тканях не остается, сами мягкие ткани окончательно приняли бесструктурный вид, начал оголяться скелет.

В течение всего этого времени, несмотря на попытки защиты приманки от проникновения взрослых особей мух и откладывания ими яиц, фиксировалось появление насекомых-некробионтов. Наличие на трупе двукрылых приводит к ускорению темпа деструкции мягких тканей трупа. Появившиеся личинки двукрылых благодаря выделению пищеварительных ферментов проделывают в мягких тканях трупа отверстия, через которые активно перемещаются, что дополнительно способствует разрушению трупа. Через два-три дня после двукрылых на трупе фиксировалось появление жесткокрылых, сменяющих видовой состав в процессе дальнейшего разложения трупа. Появление жуков связано как непосредственно с состоянием мягких тканей, так и с появлением других насекомых, являющихся их пищей.

В целом на этой стадии трупная экосистема наиболее богата: здесь активны микробы и насекомые, кроме того, труп интересен и для позвоночных-падальщиков. Микробы в эту стадию пассивно «перемешиваются» — посещающие труп мухи приносят «новые» бактерии и уносят «старые». Вследствие разжижения мягких тканей они вытекают наружу на почву, вследствие чего все большее количество танатомикробиома можно обнаружить в подлежащей почве. Яйца и личинки мух привлекают на труп пожирающих их муравьев, клещей, ос и пауков, хищни-

ков-жуков. Для этой стадии, продолжающейся до 1,5–2 месяцев (в зависимости от размеров и массы трупов), характерно быстрое уничтожение некробионтами основной массы мягких тканей объекта. Следует отметить, что временная последовательность биологических изменений для периодов I и II совпадает по срокам ДНС, несмотря на некоторые отличия показателей основных абиотических факторов среды на момент наблюдения (табл. 2).

В рамках биофизических исследований были проведены измерения импеданса Z , и для тканей всех исследуемых диагностических зон наблюдаются следующие характерные закономерности:

1. На всех частотах тока исследования зависимость Z от срока ДНС идентичная: можно выделить начальный интервал 0–4 суток, где Z дает «всплеск» с дальнейшим более плавным уменьшением. На рисунке 1 представлены временные зависимости Z на частоте 1 кГц для всех исследуемых тканей в условиях естественного биоценоза. Измерения Z в течение всего периода наблюдений (28 суток) были проведены только для кожно-мышечного лоскута. Измерения на хряще и сухожилии удалось провести в срок до 17 и 15 суток посмертного периода соответственно, т. к. далее ткани оказались непригодны для проведения измерений ввиду развития резко выраженных деструктивных изменений (рис. 2).

2. На каждом конкретном сроке ДНС наблюдается дисперсия импеданса: уменьшение Z с увеличением частоты тока. Для оценки характера дисперсии импеданса Z в целом мы использовали коэффициент $k_o = Z_{нч}/Z_{вч}$, где $Z_{нч}$ — импеданс на низкой частоте (100 Гц), $Z_{вч}$ — импеданс на высокой частоте (100 кГц). Так, например, для кожно-мышечного лоскута в период от 0 до 15 суток ДНС значение k_o

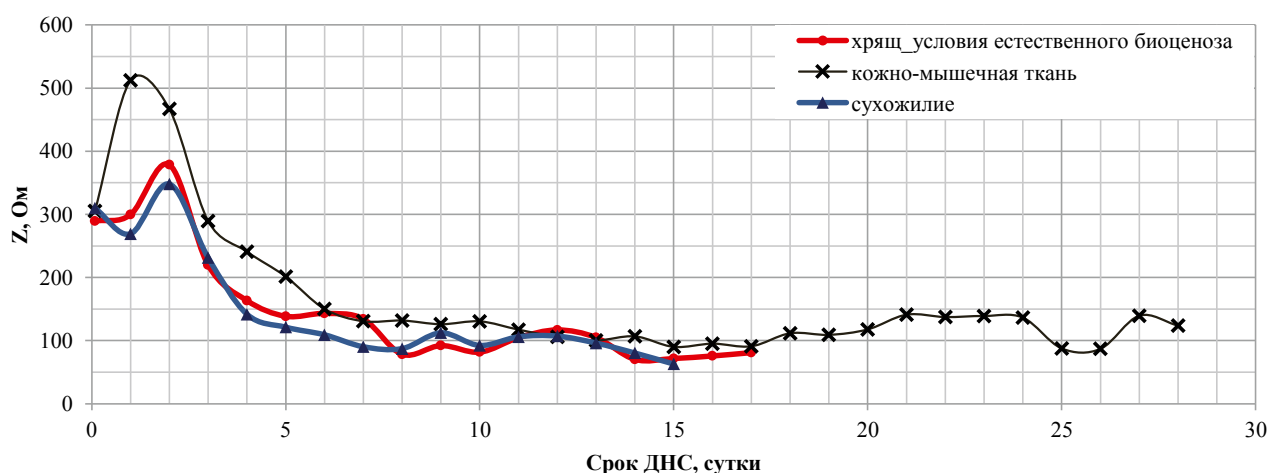


Рис. 2. Графики зависимости импеданса (Z) на частоте 1 кГц от срока давности наступления смерти для кожно-мышечной ткани, сухожилия и хряща биообъекта в условиях естественного биоценоза. Точки на графике являются медианными значениями импеданса

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: Z — значение показателя импеданса; ДНС — давность наступления смерти.

Fig. 2. Dependence of impedance (Z) at the frequency of 1 kHz on postmortem interval for musclocutaneous tissue, tendon and cartilage of a biological object under the conditions of natural biocenosis. Points on the graph are median impedance values

Note: performed by the authors. Abbreviations: Z — impedance value; ДНС — postmortem interval.

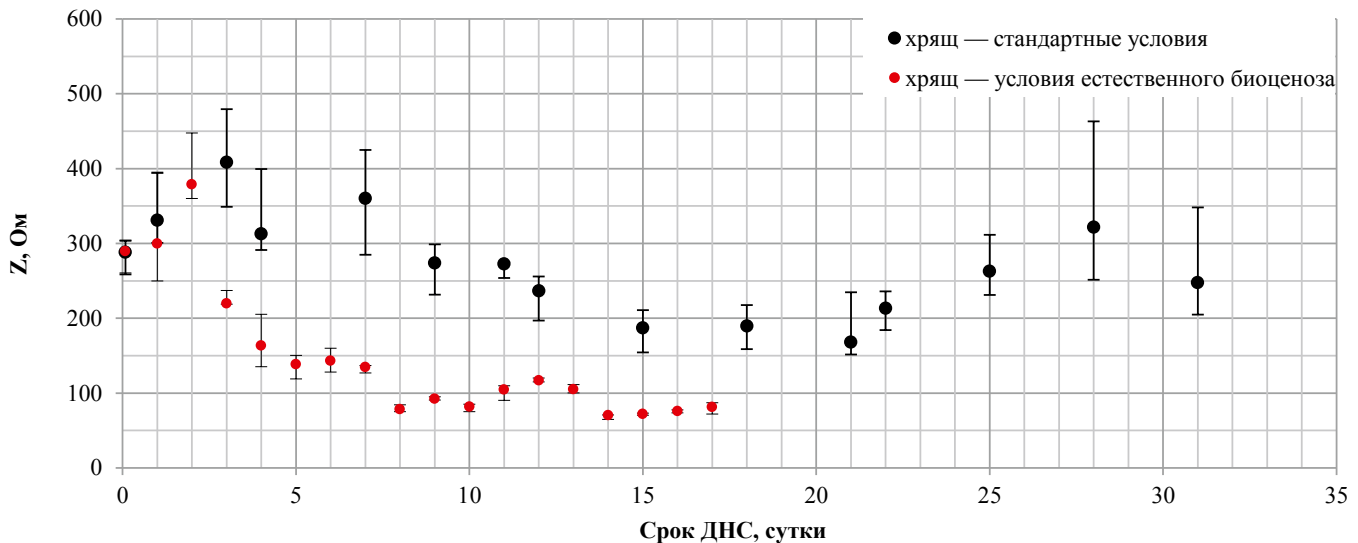


Рис. 3. Зависимость импеданса (Z) от срока давности наступления смерти для хрящевой ткани в стандартизированных условиях и условиях естественного биоценоза. Точки на графиках являются медианными значениями импеданса. Края вертикальных отрезков — границы нижнего и верхнего квантилей, характеризующие «разброс» значений импеданса.

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: Z — значение показателя импеданса; ДНС — давность наступления смерти.

Fig. 3. Dependence of impedance (Z) on postmortem interval for cartilage tissue under standardized conditions and conditions of natural biocenosis. Points on the graphs are median impedance values. Edges of vertical segments are the boundaries of the lower and upper quartiles, characterizing the “spread” of impedance values.

Note: performed by the authors. Abbreviations: Z — impedance value; ДНС — postmortem interval.

выше единицы и не превышают значение $k_0 = 1,8$, а далее наблюдается увеличение и на сроке ДНС 27 суток $k_0 = 2,8$.

С другой стороны, следует отметить, что при наличии дисперсии Z в целом в исследуемом интервале частот от 100 Гц до 100 кГц непосредственно для высоких частот (10 кГц и 100 кГц) дисперсия практически отсутствует, т.е. коэффициент поляризации $k_{\text{п}}$ близок к единице (до 1,1) для всех сроков ДНС для всех диагностических зон в условиях естественного биоценоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Следует отметить, что данные о биологических изменениях тканей в посмертном периоде, полученные в этом эксперименте, согласуются с данными, полученными ранее при изучении разложения трупов свиней в условиях естественных биоценозов севера европейской части России [18].

Ранее нами были получены данные по динамике Z [19] для трех диагностических зон аналогичных модельных биообъектов, находящихся в стандартизированных условиях (температура воздуха $+4^\circ\text{C}$, влажность 45%) в сроки посмертного периода от 0 до 31 суток и от 61 до 80 суток. Для периода от 0 до 31 суток можно отметить, что при общей тенденции уменьшения Z его изменения представляли собой волнообразную динамику абсолютных показателей в виде начального снижения, определенного промежутка плато и дальнейшего пологого подъема, что повторялось для всех частот тока в различных диагностических зонах

исследования. В период от 61 до 80 суток для кожно-мышечного лоскута наблюдалось более «спокойное поведение» Z с меньшим значением по сравнению с начальным периодом (в среднем в 4 раза). Хрящ и сухожилие в период от 61 до 80 суток оказались непригодными для проведения измерений. На рисунке 3 приведены зависимости Z от срока ДНС для хрящевой ткани в стандартизированных условиях и условиях естественного биоценоза.

Разную динамику показателей Z при нахождении трупов в стандартизированных условиях и в условиях естественного биоценоза (рис. 3) можно объяснить отличиями в протекании процессов деструкции тканей [10, 20], происходящими в основном под воздействием каких-либо ферментных систем: собственных ферментов организма (аутолиз), ферментов контаминирующих труп микроорганизмов (гниение), ферментов, выделяемых личинками при заселении трупа некрофильными насекомыми, или их сочетаниями [21]. Скорость протекания всех этих процессов зависит от температуры окружающей среды: чем она выше, тем быстрее разлагается труп.

В стандартизированных условиях температура среды относительно низкая, когда микроорганизмы, контаминирующие труп, практически не активны, а энтомологический фактор отсутствует, и характер деструктивного изменения тканей медленный и определяется только протекающими в них аутолитическими изменениями. Тогда можно проследить волнообразную динамику показателей Z , по всей вероятности, определяющуюся периодами некоторой активизации и затухания процесса аутолиза тканей.

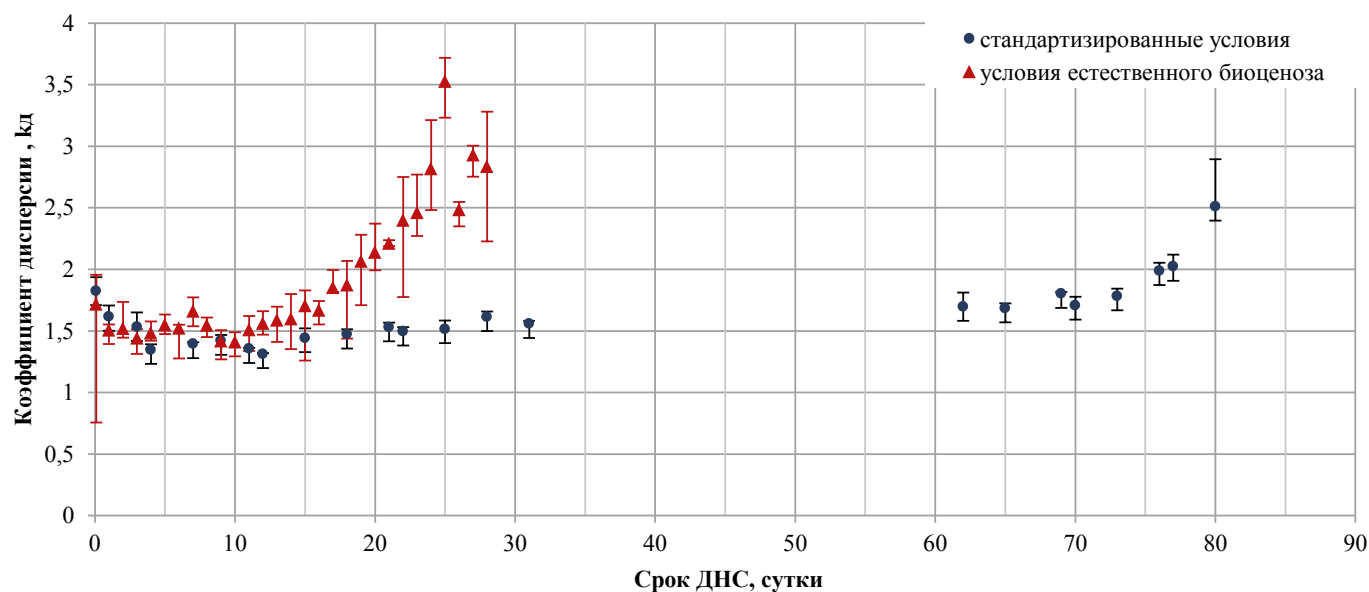


Рис. 4. Зависимость коэффициента дисперсии $k_d = Z_{\text{ни}}/Z_{\text{вы}}$ от срока давности наступления смерти для кожно-мышечной ткани в стандартизированных условиях и условиях естественного биоценоза. Точки на графиках являются медианными значениями k_d . Края вертикальных отрезков — границы нижнего и верхнего квартилей, характеризующие «разброс» значений k_d .

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: ДНС — давность наступления смерти.

Fig. 4. Dependence of dispersion coefficient $k_d = Z_{\text{low}}/Z_{\text{high}}$ on postmortem interval for musculoskeletal tissue under standardized conditions and conditions of natural biocenosis. Points on the graph are median values of k_d . Edges of vertical segments are the boundaries of the lower and upper quartiles, characterizing the “spread” of the values k_d .

Note: performed by the authors. Abbreviation: ДНС — postmortem interval.

При разложении в условиях естественного биоценоза в нашем эксперименте средняя температура окружающей среды составляла +18–19 °С. При такой температуре активно происходили процессы и аутолиза, и гниения, как за счет «собственных» микроорганизмов тела, так и привнесенных из почвы, а также инкорпорирования энтомологического фактора. Это привело к быстрому развитию деструкции мягких тканей и другой динамике показателей Z : некоторого роста его абсолютных значений на протяжении четырех суток с момента наступления смерти с дальнейшим более плавным его уменьшением.

Зависимость коэффициента дисперсии k_d от срока ДНС для кожно-мышечной ткани в стандартизированных условиях и в условиях естественного биоценоза приведена на рисунке 4.

Изменение характера дисперсии с увеличением срока ДНС (рис. 4) может свидетельствовать о нарастании количества клеток с разрушенной мембраной, что связано с расщеплением ферментными системами (собственными, микроорганизмов или личинок некрофильных насекомых) фосфолипидов и белков мембран. При этом наличие схожих участков подъема k_d в более поздние сроки ДНС для стандартизированных условий (с 70-х суток ДНС) по сравнению с условиями естественного биоценоза (с 15–17-х суток ДНС) позволяет предположить наличие схожей последовательности деструктивных изменений кожно-мышечной ткани, но различной скорости

их протекания, что, вероятно, связано с более высокой температурой среды и наличием энтомологической составляющей при проведении эксперимента на улице. Можно еще отметить тот факт, что именно на 15–17 суток эксперимента в условиях естественного биоценоза, когда отмечен подъем k_d , в целом для трупов наблюдались схожие изменения мягких тканей, которые стали осклизлыми и легко рвались при ощупывании, грудная и брюшная полости за счет возникших перфораций сообщались с внешней средой, а сухожилие и хрящ стали непригодны для исследования.

С другой стороны, следует отметить, что при наличии дисперсии Z в целом в исследуемом интервале частот (от 100 Гц до 100 кГц), непосредственно для высоких частот (10 и 100 кГц) дисперсия практически отсутствует, т. е. коэффициент поляризации k_n близок к единице для всех сроков ДНС в любых условиях. Известно, что дисперсия Z для высоких частот присуща только живым тканям и отсутствует у мертвых [22]. Именно в интервале высоких частот от 10 до 1000 кГц для живых тканей дисперсия импеданса определяется поляризацией фосфолипидов мембран клеток в поле внешнего электрического тока и дипольной поляризацией структурных образований в цитоплазме. При повреждении живой ткани и снижении ее жизнеспособности k_n уменьшается и при полной гибели приближается к единице. Такой коэффициент поляризации рассматривают собственно как характеристику жизнеспособности ткани¹.

¹ Самойлов В. О. Медицинская биофизика: учебник для вузов. 3-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит. 2013. 591 с.: ил. ISBN 978-5-299-00518-9.

Следует отметить, что только для кожно-мышечного лоскута в стандартизованных условиях в первые сутки ДНС коэффициент поляризации имеет медианное значение $k_n = 1,41$. Различия значений k_n для этой ткани в первые и четвертые сутки ($k_n = 1,11$) срока ДНС значимы в соответствии с критерием Вилкоксона для зависимых выборок ($p = 0,01$). Данный факт именно для кожно-мышечного лоскута, вероятно, можно объяснить процессами переживаемости тканей.

Таким образом, в соответствии с результатами наших исследований, наличие дисперсии Z тканей мертвого организма, так же как и отличие ее степени и характера в стандартизованных условиях и условиях естественного биоценоза, отражает особенности протекания процессов разложения тканей (аутолиза и гниения в первом случае, в сочетании с энтомологическим компонентом — во втором). А значение коэффициента поляризации близкого к единице на всем протяжении эксперимента свидетельствует о нежизнеспособности тканей.

Ограничения исследования

Ограничения исследования не установлены.

Обобщаемость/экстраполяция

Исследования направлены на установление количественного инструментария определения ДНС для использования в практике судебного эксперта. Экстраполяция данных, полученных в ходе изучения посмертных изменений тканей и динамики их импедансометрических показателей, возможна как путем классического анализа человеком-экспертом, так и с применением компьютерных

методов анализа [23–25], что позволяет рекомендовать труп свиньи в качестве адекватной модели трупа человека, как для научных исследований, так и для решения конкретных научно-практических вопросов, возникающих в практике судебно-медицинской экспертизы при определении ДНС и условий постмортального периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прослежены две стадии разложения мягких тканей трупов модельных биообъектов, которые условно можно обозначить как «преимущественно микробиологическая», а затем «микробно-зоологическая» утилизация. Существует взаимосвязь биологических изменений тканей в посмертном периоде с характером динамики их импеданса. При исследовании импеданса в условиях естественного биоценоза установлена идентичная его зависимость от срока ДНС для всех частот тока исследования всех диагностических зон модельных биообъектов: можно выделить начальный интервал 0–4 суток, где импеданс дает «всплеск» с дальнейшим более плавным его уменьшением. Для тканей мертвого организма зафиксировано наличие дисперсии импеданса в целом в исследуемом интервале частот и отсутствие дисперсии непосредственно для высоких частот. Понимание причин и сущности процессов, протекающих в теле посмертно, позволяет оценить и обосновать изменения каких-либо характеристик тканей, измеряемых количественно, в том числе и показателей импеданса, а также прогнозировать перспективность их использования в конкретных практических целях, а именно для диагностики давности наступления смерти.

СПИСОК ЛИТЕАТУРЫ / REFERENCES

1. Кильдюшов Е.М., Ермакова Ю.В., Туманов Э.В., Кузнецова Г.С. Диагностика давности наступления смерти в позднем посмертном периоде в судебно-медицинской практике (обзор литературы). *Судебная медицина*. 2018;4(1):34–38. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2018-4-1-34-38>
2. Diez López C, Vidaki A, Kayser M. Integrating the human microbiome in the forensic toolkit: Current bottlenecks and future solutions. *Forensic Sci Int Genet*. 2022;56:102627. <https://doi.org/10.1016/j.fsi-gen.2021.102627>
3. Попов В.Л. Повреждения от биологического воздействия. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2023;66(2):15–19. <https://doi.org/10.17116/sudmed20236602115>
4. Попов В.Л. Injuries after the biological exposure. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2023;66(2):15–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed20236602115>
5. Халиков А.А., Кильдюшов Е.М., Кузнецов К.О., Комлев Д.С., Халикова Л.В. Диагностика давности наступления смерти и особенности проведения судебно-медицинской экспертизы при посмертном оледенении трупа. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2022;65(2):16–19. <https://doi.org/10.17116/sudmed20226502116>
6. Khalikov AA, Kildyushov EM, Kuznetsov KO, Komlev DS, Khalikova LV. Diagnostics of the presence of once of death and peculiarities of performance of the forensic medical examination in post-mortal facial condition. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa*. 2022;65(2):16–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed20226502116>
7. Abe H, Yajima D, Hoshioka Y, Nara A, Nagasawa S, Iwase H. Myoglobinemia markers with potential applications in forensic sample analysis: lipid markers in myoglobinemia for postmortem blood. *Int J Legal Med*. 2017;131(6):1739–1746. <https://doi.org/10.1007/s00414-017-1657-8>
8. Ali MM, Ibrahim SF, Fayed AA. Using Skin Gene Markers for Estimating Early Postmortem Interval at Different Temperatures. *Am J Forensic Med Pathol*. 2017 Dec;38(4):323–325. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000337>
9. Zhang J, Li B, Wang Q, Li C, Zhang Y, Lin H, Wang Z. Characterization of postmortem biochemical changes in rabbit plasma using ATR-FTIR combined with chemometrics: A preliminary study. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2017;173:733–739. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.10.041>
10. Preiswerk D, Walser JC, Ebert D. Temporal dynamics of microbiota before and after host death. *ISME J*. 2018;12(8):2076–2085. <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0157-2>
11. Amendt J. Forensic entomology. *Forensic Sci Res*. 2017;3(1):1. <https://doi.org/10.1080/20961790.2017.1403081>
12. Емельянов А.С., Прошутин В.Л. Применение методики для определения давности наступления смерти, основанной на изменении электрического сопротивления периферических нервов. *Вятский медицинский вестник*. 2020;66(2):38–41. <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10079>
13. Yemelyanov AS, Proshutin VL. Use of the technique based on change of electric resistance of peripheral nerves to determine perscription of death coming. *Vyatskii Meditsinskii Vestnik*. 2020;66(2):38–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2220-7880-2020-10079>
14. Иванов И.В., Ушаков И.Б. Основные подходы к экстраполяции данных с животных на человека в радиобиологическом эксперименте. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2020;65(3):5–12. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12>
15. Ivanov IV, Ushakov IB. Basic Approaches to the Extrapolation of Data of Animals to Human in Radiobiological Experiment. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2020;65(3):5–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2020-65-3-5-12>

12. Mina MV. Requirements imposed on model objects in microevolutionary studies. *Biology Bulletin Reviews*. 2016;6:203–207. <https://doi.org/10.1134/S2079086416030063>
13. Javan GT, Finley SJ, Can I, Wilkinson JE, Hanson JD, Tarone AM. Human thanatomicrobiome succession and time since death. *Sci Rep*. 2016;6:29598. <https://doi.org/10.1038/srep29598>
14. Anderson GS, Bell LS. Impact of Marine Submergence and Season on Faunal Colonization and Decomposition of Pig Carcasses in the Salish Sea. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149107>
15. Matuszewski S, Frątczak K, Konwerski S, Bajerlein D, Szpila K, Jarmusz M, Szałałowicz M, Grzywacz A, Mądra A. Effect of body mass and clothing on carrion entomofauna. *Int J Legal Med*. 2016;130(1):221–232. <https://doi.org/10.1007/s00414-015-1145-y>
16. Armstrong P, Nizio KD, Perrault KA, Forbes SL. Establishing the volatile profile of pig carcasses as analogues for human decomposition during the early postmortem period. *Heliyon*. 2016;2(2):e00070. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2016.e00070>
17. Moffatt C, Heaton V, De Haan D. The distribution of blow fly (Diptera: Calliphoridae) larval lengths and its implications for estimating post mortem intervals. *Int J Legal Med*. 2016;130(1):287–297. <https://doi.org/10.1007/s00414-015-1289-9>
18. Приходько А.Н., Лаврукова О.С., Лябзина С.Н., Сидорова Н.А., Попов В.Л. Использование микробно-энтомологических данных для установления давности наступления смерти. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2018;61(6):52–56. <https://doi.org/10.17116/sudmed20186106152>
19. Prikhod'ko AN, Lavrukova OS, Lyabzina SN, Sidorova NA, Popov VL. The use of the microbial and entomological data for the diagnostics of prescription of death coming. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertiza*. 2018;61(6):52–56 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/sudmed20186106152>
20. DeBruyn JM, Hauther KA. Postmortem succession of gut microbial communities in deceased human subjects. *PeerJ*. 2017;5:e3437. <https://doi.org/10.7717/peerj.3437>
21. Носов М.М., Кильдюшов Е.М., Туманов Э.В., Дворников А.С. Изучение некоторых электрофизических свойств жировой ткани в посмертном периоде при работе с источником постоянного тока. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2021;64(3):29–33. <https://doi.org/10.17116/sudmed20216403129>
22. Hansen ES, Baigent C, Reck SI, Connor M. Bioelectrical Impedance as a Technique for Estimating Postmortem Interval. *J Forensic Sci*. 2018;63(4):1186–1190. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.13695>
23. Miladinović Đ, Muheim C, Bauer S, Spinnler A, Noain D, Bandarabadi M, Gallusser B, Krummenacher G, Baumann C, Adamantidis A, Brown SA, Buhmann JM. SPINDLE: End-to-end learning from EEG/EMG to extrapolate animal sleep scoring across experimental settings, labs and species. *PLoS Comput Biol*. 2019;15(4):e1006968. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006968>
24. Калигин К.Ю., Придворов Г.В., Спасов А.А., Муха О.Ю. Влияние клоzapина и 5-HT2A-антагониста РУ-31 на электроэнцефалограмму и двигательную активность крыс в модели шизофрении с неонатальным разрушением вентрального гиппокампа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022;29(5):108–122. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2022-29-5-108-122>
25. Becker RA, Dellarco V, Seed J, Kronenberg JM, Meek B, Foreman J, Palermo C, Kirman C, Linkov I, Schoeny R, Dourson M, Pottenger LH, Manibusan MK. Quantitative weight of evidence to assess confidence in potential modes of action. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;86:205–220. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.017>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лаврукова Ольга Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии, гистологии, топографической анатомии и оперативной хирургии, патологической анатомии, судебной медицины Медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0003-0620-9406>

Казакова Елена Лионовна — кандидат физико-математических наук, доцент кафедры общей физики Физико-технического

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga S. Lavrukova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Anatomy, Histology, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Pathological Anatomy, Forensic Medicine, Medical Institute, Petrozavodsk State University.

<https://orcid.org/0000-0003-0620-9406>

Elena L. Kazakova — Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Assoc. Prof., General Physics Department, Institute of Physics and Technology, Petrozavodsk State University.

<https://orcid.org/0000-0002-8670-5380>

института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Петрозаводский государственный университет».

<https://orcid.org/0000-0002-8670-5380>

Поляков Алексей Юрьевич — заведующий отделом судебно-медицинской экспертизы трупов государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Карелия «Бюро судебно-медицинской экспертизы».

<https://orcid.org/0000-0003-0067-8850>

Aleksey Yu. Polyakov — Head of the Department of Forensic Medical Examination of Corpses, Forensic Medical Expertise Bureau, Republic of Karelia.

<https://orcid.org/0000-0003-0067-8850>



Возможности совершенствования оценки кадровой ситуации в участковой педиатрической службе: ретроспективное аналитическое описательное исследование

А.Г. Сердюков¹, В.В. Мартыненко², В.Р. Хан², Т.С. Дьяченко³, А.А. Воронков⁴, А.Н. Редько²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, 121, г. Астрахань, 414000, 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

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

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Волгоградский областной медицинский информационно-аналитический центр», ул. Туркменская, д. 6, г. Волгоград, 400119, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Многообразие существующих на сегодня методик оценки состояния трудовых ресурсов здравоохранения не позволяет в полной мере оценить фактическую кадровую ситуацию и потребности отдельных медицинских организаций. Использование комбинации различных источников дает возможность получить более развернутую картину актуальных характеристик кадрового обеспечения системы здравоохранения. **Цель исследования** — определение резервов и возможностей совершенствования подходов к оценке кадровой ситуации участковой педиатрической службы на региональном уровне. **Методы.** Материалами для исследования послужили данные по Краснодарскому краю, Астраханской и Волгоградской областям: форма федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2007–2022 гг., а также деперсонифицированные данные регионального регистра медицинских работников и регистра приписного населения Краснодарского края на 01.01.2023 г. Применялись статистический и аналитический методы. Оцениваемыми параметрами исследования являлись: обеспеченность детского населения врачами-педиатрами участковыми физическими лицами, укомплектованность штатных должностей врачей-педиатров участковыми физическими лицами, коэффициент совместительства, средняя численность детей на одного врача-педиатра участкового. **Результаты.** В рамках исследования была обоснована возможность применения дополнительных источников данных для характеристики кадровой ситуации на уровне медицинской организации, муниципалитета или региона в целом. Предложен графический инструмент для визуализации актуального состояния кадровых ресурсов здравоохранения — интерактивная аналитическая панель. **Заключение.** Внедрение в процесс планирования кадровой политики здравоохранения дополнительных источников информации и мониторинга позволит реализовать системный усовершенствованный подход к расчету потребности в кадрах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медицинские кадры, кадровое планирование, кадровое обеспечение, кадровые ресурсы здравоохранения, визуализация данных, врач-педиатр участковый, участковая педиатрическая служба

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сердюков А.Г., Мартыненко В.В., Хан В.Р., Дьяченко Т.С., Воронков А.А., Редько А.Н. Возможности совершенствования оценки кадровой ситуации в участковой педиатрической службе: ретроспективное аналитическое описательное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 87–99. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-87-99>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: один из авторов — профессор, доктор медицинских наук Редько А. Н. является членом редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой рукописью.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

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. Седина, д. 4., Краснодар, Россия), протокол № 84 от 12.12.2019 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: А.Г. Сердюков, В.В. Мартыненко, В.Р. Хан, Т.С. Дьяченко, А.А. Воронков, А.Н. Редько — разработка концепции и дизайна исследования; А.Г. Сердюков, В.Р. Хан, В.В. Мартыненко, А.А. Воронков — сбор данных; А.Г. Сердюков, А.Н. Редько, В.Р. Хан, В.В. Мартыненко, Т.С. Дьяченко — анализ и интерпретация результатов; В.Р. Хан, В.В. Мартыненко, А.А. Воронков — обзор литературы, проведение статистического анализа; А.Н. Редько, В.Р. Хан, В.В. Мартыненко, Т.С. Дьяченко —

ко — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. Г. Сердюков, А. А. Воронков — 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:** Мартыненко Виктория Викторовна; e-mail: martynenkovv@ksma.ru; ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Получена: 13.02.2023 / Получена после доработки: 31.07.2023 / Принята к публикации: 05.09.2023

Opportunities for improving personnel situation assessment in community pediatric services: a retrospective analytical descriptive study

Anatoly G. Serdyukov¹, Viktoria V. Martynenko², Vladimir R. Khan², Tamara S. Dyachenko³, Aleksey A. Voronkov⁴, Andrey N. Redko²

¹Astrakhan State Medical University, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

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

³Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131, Russia

⁴Volgograd Regional Medical Information and Analytical Center, Turkmenskaya str., 6, Volgograd, 400119, Russia

ABSTRACT

Background. The variety of current methods for assessing the healthcare personnel resources remains insufficient to completely evaluate the actual staffing and needs of certain medical institutions. Using a combination of different sources of data enables a more comprehensive picture of the healthcare personnel situation to be obtained. **Objective.** To identify the potential for improving approaches to assessment of the personnel situation in community pediatric services at the regional level. **Methods.** The present study involved data from Krasnodar Krai, Astrakhan and Volgograd Oblasts: Federal Statistical Monitoring form No. 30 “Information on Medical Organization” for 2007–2022, as well as depersonalized data from the regional registers of medical workers and assigned population of Krasnodar Krai as of 01.01.2023. The methodology involved statistical and analytical methods. The study estimated the following parameters: community pediatric staffing in relation to? the child population, the staffing level of pediatric full-time positions, the rate of part-time jobs, and the average number of children per pediatrician. **Results.** The study justified the possibility of using additional sources of data to evaluate the personnel situation in local, municipal or regional healthcare institutions. The authors suggested an interactive analytical board for graphical visualization of the current state of healthcare human resources. **Conclusion.** The introduction of additional sources of information and monitoring in the healthcare human resources policy encourages a systematic comprehensive approach to estimating the staffing requirements.

KEYWORDS: medical personnel, personnel planning, staffing, healthcare human resources, data visualization, community pediatrician, community pediatric service

FOR CITATION: Serdyukov A.G., Martynenko V.V., Khan V.R., Dyachenko T.S., Voronkov A.A., Redko A.N. Opportunities for improving personnel situation assessment in community pediatric services: A retrospective analytical descriptive study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 87–99. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-87-99>

CONFLICT OF INTEREST: One of the authors – Redko A.N., 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.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

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 Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia), Minutes No. 84 of December 12, 2019.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Serdyukov A.G., Martynenko V.V., Khan V.R., Dyachenko T.S., Voronkov A.A., Redko A.N. — concept statement and contribution to the scientific layout; Serdyukov A.G., Martynenko V.V., Khan V.R., Voronkov A.A. — data collection; Serdyukov A.G., Martynenko V.V., Khan V.R., Dyachenko T.S., Redko A.N. — analysis and interpretation of the results; Martynenko V.V., Khan V.R., Voronkov A.A. — literature review, statistical analysis; Martynenko V.V., Khan V.R., Dyachenko T.S., Redko A.N. — drafting the manuscript and preparing its final version; Serdyukov A.G., Voronkov A.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:** Viktoria V. Martynenko; e-mail: martynenkovv@ksma.ru; Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Received: 13.02.2023 / Revised: 31.07.2023 / Accepted: 05.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время развитие медицинской науки и цифровых технологий ставит перед системой здравоохранения новые вызовы и задачи. В связи с этим актуальность совершенствования методики анализа кадровой ситуации в здравоохранении с учетом новых подходов становится все более значимой. Для принятия управленческих решений ответственным лицам необходимо владеть оперативной информацией о состоянии кадровых ресурсов здравоохранения [1–3]. Традиционно при анализе применяются данные Формы федерального статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», заполнение которой производится один раз в год. Кроме того, данная форма содержит информацию по субъекту в целом, муниципальному образованию, медицинской организации, но не учитывает ситуацию на отдельных участках. При этом средние значения не отражают вариабельности показателей внутри как муниципального образования, так и лечебного учреждения. Для более развернутой картины актуальных характеристик кадровых ресурсов здравоохранения необходимо использование комбинации различных источников данных, включая деперсонифицированные данные регистра приписного населения и регионального регистра медицинских работников.

Несомненно, положительным опытом создания модели расчета кадровой потребности можно считать «Методику расчета потребности субъектов Российской Федерации в медицинских кадрах»¹, разработанную федеральным государственным бюджетным учреждением «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. При этом она имеет ряд недостатков: сложная процедура внесения исходных данных, отсутствие автоматизированного заполнения и, как следствие, нехватка актуальных сведений о движении кадров на уровне региона, муниципалитета, конкретного медицинского учреждения [4–8]. Ряд регионов, в числе которых и Краснодарский край, к сожалению, не проводят расчет нормативных объемов оказания медицинской помощи по профилям при формировании территориальной программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи населению. Указанный факт в совокупности с отсутствием применения поправочных значений, обусловленных спецификой региона, приводит к ограничению возможностей углубленного анализа кадрового обеспечения участковой службы. Отсутствие рассчитанных специальных поправочных коэффициентов применительно к изучаемому региону также приводит к погрешности в расчетах потребности в медицинских кадрах. В связи с этим возникает вопрос о необходимости работы с дополнительными доступными ресурсами, такими как региональный регистр медицинских работников и регистр прикрепленного населения.

Помимо этого, на потребность в кадровых ресурсах здравоохранения оказывают влияние и другие факторы:

демографические изменения, уровень заболеваемости, объем оказываемых медицинских услуг, показатели работы и потребности конкретных медицинских организаций, а также уровень финансирования системы [9–11]. Все это необходимо учитывать при создании оптимальной модели кадрового планирования.

Цель исследования — определение резервов и возможностей совершенствования подходов к оценке кадровой ситуации участковой педиатрической службы на региональном уровне.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное аналитическое описательное исследование.

Условия проведения исследования

Анализ полученных данных проводился на базе трех кафедр: кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Были проанализированы данные формы государственного статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2007–2022 гг., деперсонифицированные данные регистра приписного населения Краснодарского края и регионального регистра медицинских работников на 01.01.2022 г., предоставленные Медицинским информационно-аналитическим центром Министерства здравоохранения Краснодарского края. Настоящее исследование проведено в период с 01.01.2022 по 31.01.2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Основной критерий включения — наличие сведений об укомплектовании участковыми педиатрами медицинских организаций Астраханской, Волгоградской областей и Краснодарского края; наличие деперсонифицированных данных о включении в регистр приписного населения Краснодарского края и региональный регистр медицинских работников Краснодарского края на 01.01.2022.

Критерии исключения

Отсутствие сведений об укомплектовании участковыми педиатрами медицинских организаций Астраханской,

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 ноября 2019 г. № 974 «Об утверждении методики расчета потребности во врачебных кадрах». Available: <https://base.garant.ru/73521840/>

Волгоградской областей и Краснодарского края. Наличие сведений, не относящихся к медицинским организациям Астраханской, Волгоградской областей и Краснодарского края. Отсутствие деперсонифицированных данных о включении в регистр приписного населения Краснодарского края и региональный регистр медицинских работников Краснодарского края на 01.01.2022.

Подбор участников в группы

Подбор осуществлялся по результатам анализа статистической отчетности о медицинских кадрах в Астраханской, Волгоградской областях и Краснодарском крае. В исследование включены все случаи занятия должности врача участкового педиатра, произошедшие в регионах за период 2007–2022 гг.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Обеспеченность детского населения врачами-педиатрами участковыми физическими лицами, укомплектованность штатных должностей врачей-педиатров участковых физическими лицами, коэффициент совместительства, средняя численность детей на одного врача-педиатра участкового.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели в рамках настоящего исследования не предполагались.

Методы измерения целевых показателей

Целевые показатели устанавливали на основе сведений, полученных из вторичных источников информации — формы государственного статистического наблюдения № 30 «Сведения о медицинской организации», а также регистра приписного населения Краснодарского края и регионального регистра медицинских работников. Полученные данные были занесены в таблицы и построены их графические изображения в виде линейных и столбчатых диаграмм.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

На результаты исследования могли оказывать влияние региональные особенности демографических процессов (как естественного, так и механического движения населения) в рассмотренных субъектах Российской Федерации, а также специфичные элементы территориальных систем кадровой политики в отношении участковых врачей-педиатров.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Исследование выполнено сплошным методом на основе изучения генеральной совокупности событий, связанных процессами кадрового обеспечения врачами-педиатрами участковыми в Астраханской, Волгоградской областях и Краснодарском крае, а также на основе генеральной совокупности населения в возрасте 0–17 лет во всех регионах и генеральной совокупности врачей-педиатров.

Статистические методы

Были использованы общепринятые статистические расчетные показатели, применяемые в статистике здравоохранения:

рассчитаны интенсивные (ИП), экстенсивные (ЭП), показатели наглядности (ПН) и соотношения (ПС), а также проведена оценка достоверности различий статистических величин по критерию Стьюдента. Проведен расчет показателей обеспеченности детского населения врачами-педиатрами участковыми физическими лицами, укомплектованности штатных должностей врачей-педиатров участковых физическими лицами, коэффициента совместительства, средней численности детей на одного врача-педиатра участкового в трех субъектах: в Астраханской, Волгоградской областях и Краснодарском крае. В зависимости от уровня укомплектованности врачами-педиатрами участковыми была определена структура муниципальных образований Краснодарского края, а также рассчитана численность прикрепленного детского населения и их доля на каждый элемент данной структуры. Накопление первичной информации, ее обработка, а также визуализация содержимого на основе полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование и характеристика групп исследования

Проведено сплошное исследование в популяции Астраханской, Волгоградской областей и Краснодарского края с общей численностью проживающего детского населения (0–17 лет) — 1 891 560 человек. Группы исследования формировались с учетом сходства социально-экономических и демографических характеристик регионов, а также административного отнесения к Южному федеральному округу (ЮФО). Кроме того, группы исследования формировались на основании факта занятия должности врача-педиатра участкового физическими лицами в государственных медицинских организациях указанных регионов. Отдельно на основе деперсонифицированных данных регионального регистра медицинских работников и регистра приписного населения была определена средняя численность детей на одного врача-педиатра участкового в разрезе муниципальных образований Краснодарского края и медицинских организаций г. Краснодара. Дополнительные критерии отбора и формирования групп не применялись.

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ показателей кадрового обеспечения за 2007–2022 гг. в трех субъектах Южного федерального округа (Астраханская область, Волгоградская область и Краснодарский край) выявил, что показатели обеспеченности детского населения врачами-педиатрами участковыми за рассматриваемый период в Астраханской области и Краснодарском крае имеют тенденцию к снижению (рис. 1). При этом амплитуда значений показателя в Астраханской области составила 3,1, а в Краснодарском крае 1,3 на 10 тыс. населения в возрасте 0–17 лет. В Волгоградской области отмечаются более стабильные значения показателя без выраженного снижения в динамике. На конец исследуемого периода в Волгоградской и Ас-

траханской областях обеспеченность врачами-педиатрами участковыми сравнялась на уровне 9,9 на 10 тыс. детей. В то же время в Краснодарском крае данный показатель снизился и составил 8,7 на 10 тыс. детского населения.

Средняя численность детей, прикрепленных к одному врачу-педиатру участковому в рассматриваемых субъектах Российской Федерации за 2007–2022 гг., имеет схожие тенденции к росту (рис. 2). Наименьший прирост данного показателя наблюдается в Волгоградской области — на 1,6% (с 994 человек в возрастной группе 0–17 лет в 2007 г. до 1010 в 2022 г.). Наиболее высокий прирост в 25% фиксируется в Астраханской области, но, в отличие от двух других изучаемых субъектов, в этом регионе в последние годы отмечается снижение средней численности детского населения на одного врача-педиатра участкового на 6,5% (с 1079 человек в 2019 г. до 1009 в 2022 г.). Следует отметить, что в Краснодарском крае в целом за весь период и практически в каждом отчетном году средняя численность детского населения на одного участкового педиатра была выше, чем в других рассматриваемых регионах, достигнув своего пика в 2022 году на отметке в 1146 детей. Такой положение можно объяснить большими темпами роста численности населения 0–17 лет в Краснодарском крае, чем в других анализируемых субъектах Российской Федерации, при сохранении численности врачей-педиатров (рис. 3). Так, в Краснодарском крае с 2010 г. отмечался рост численности детей вплоть до 2022 г. с максимальным темпом роста в 2016 г. (103,3%). В Астраханской области рост числа детей наблюдался только в период с 2012 по 2019 г. с максимальным значением темпа роста 102,7% в 2015 г. Волгоградская область характеризуется самым низким максимальным темпом роста (101,2% в 2016 г.); период, когда темп роста численности населения 0–17 лет был выше 100%, также самый короткий — с 2018 по 2023 г.

Показатели укомплектованности врачами-педиатрами участковыми физическими лицами штатных должностей во всех трех субъектах имеют ряд общих черт (рис. 4). За исследуемый период во всех рассматриваемых регионах зафиксировано снижения данного показателя: в Астраханской области на 1,0% (с 92,8 до 91,8%), в Волгоградской области на 6,1% (с 90,6 до 84,5%) и в Краснодарском крае на 7,5% (с 88,3 в 2007 г. до 80,8% в 2022 г.).

Стоит отметить наметившуюся положительную динамику показателей обеспеченности и укомплектованности в Астраханской области с 2019 по 2022 г. В то же время в Волгоградской области и Краснодарском крае наблюдается обратная тенденция.

Коэффициент совместительства в Волгоградской области за исследуемый период характеризовался волнообразным течением и продемонстрировал наибольший разброс — от 0,9 до 1,2. Значения данного показателя в Астраханской области и Краснодарском крае колебались в пределах от 1,0 до 1,1, при этом со стабильной тенденцией к снижению в Краснодарском крае.

Таким образом, результаты проведенного исследования за 16-летний период продемонстрировали схожее состояние кадрового звена участковой педиатрической службы во всех трех изучаемых регионах. Ресурсное обеспечение педиатрической службы продолжает падать, что может стать причиной снижения доступности медицинской помощи детскому населению [12].

Следующим этапом был проведен углубленный анализ показателей кадровой обеспеченности на модели Краснодарского края с использованием доступных в регионе дополнительных источников информации: Регистра приписного населения и Регионального регистра медицинских работников. Несмотря на относительно благоприятную усредненную картину состояния педиатрической службы Краснодарского края [13], детализированное

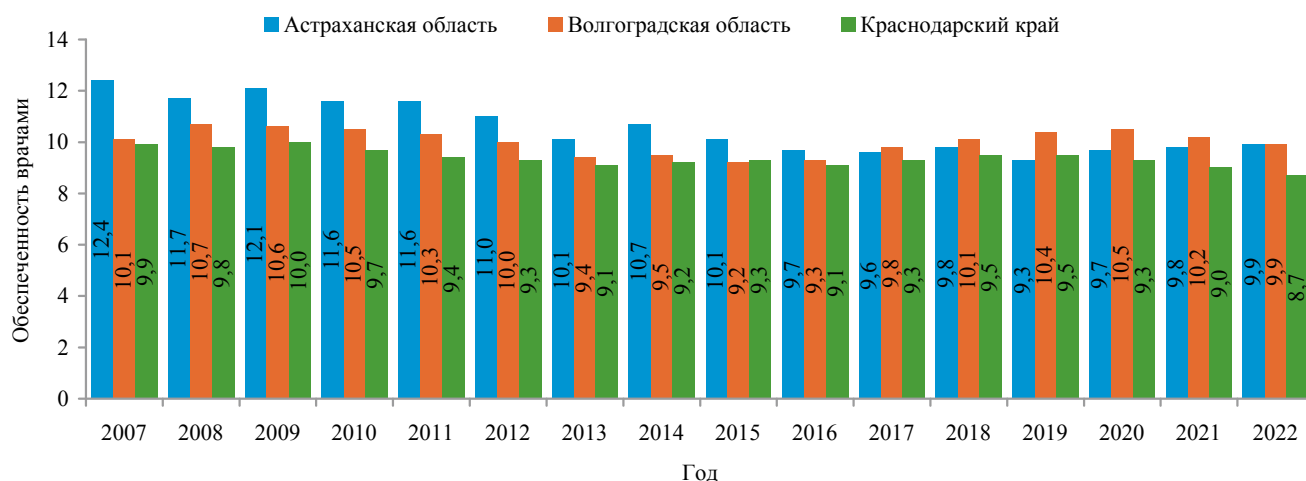


Рис. 1. Обеспеченность детей врачами-педиатрами участковыми физическими лицами в Астраханской области, Волгоградской области и Краснодарском крае за 2007–2022 гг. на 10 тысяч населения 0–17 лет

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 1. Provision of children with community pediatricians in Astrakhan Oblast, Volgograd Oblast and Krasnodar Krai for 2007–2022, per 10 thousand population aged 0–17 years

Note: performed by the authors.

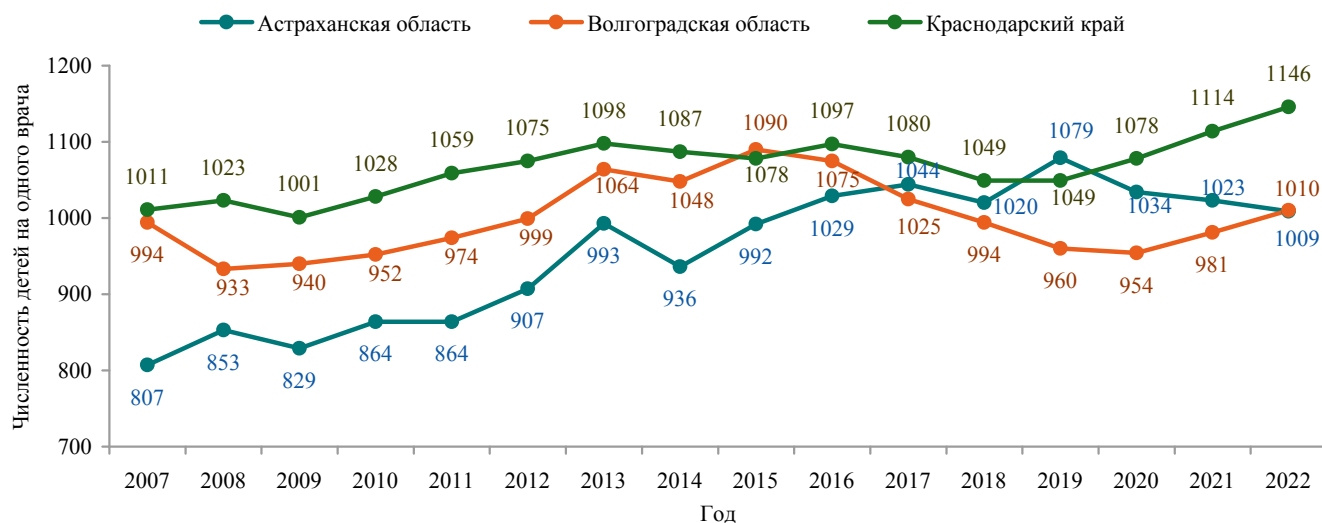


Рис. 2. Средняя численность детей на одного врача-педиатра участкового в Астраханской области, Волгоградской области и Краснодарском крае за 2007–2022 гг., человек

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Average number of children per one community pediatrician in Astrakhan Oblast, Volgograd Oblast and Krasnodar Krai in 2007–2022, persons

Note: performed by the authors.

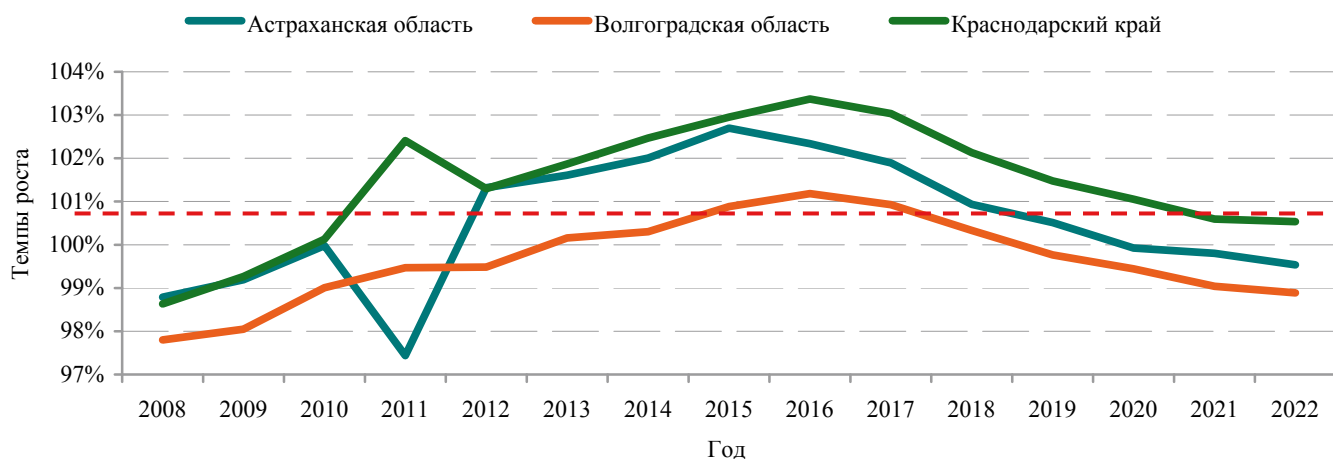


Рис. 3. Темп роста численности детского населения в Астраханской области, Волгоградской области и Краснодарском крае за 2008–2022 гг., человек

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Growth rate of the child population in Astrakhan Oblast, Volgograd Oblast and Krasnodar Krai for 2008–2022, persons

Note: performed by the authors.

изучение позволило выявить наличие ряда проблемных мест, в том числе был определен большой разброс средней численности детского населения на одного участкового педиатра среди муниципальных образований края — от 899 до 2868 детей (рис. 5).

Также все муниципальные образования Краснодарского края были распределены на группы в зависимости от укомплектованности штатных должностей врачей-педиатров участковых физическими лицами (табл. 1).

По отдельным муниципалитетам отмечается высокая вариабельность данного показателя. Из 44-х районов лишь в 8-ми участковая педиатрическая служба укомплектована на 90 % и более. На сегодня в большинстве муниципальных образований (почти 82 %) не достигнут порог целевого значения укомплектованности врачами, оказывающими медицинскую помощь в амбулаторных условиях, утвержденный паспортом национального проекта «Здравоохранение»² на уровне 89 %.

²Паспорт национального проекта «Здравоохранение» (утв. президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24 декабря 2018 г. № 16). Available: <https://base.garant.ru/72185920/>

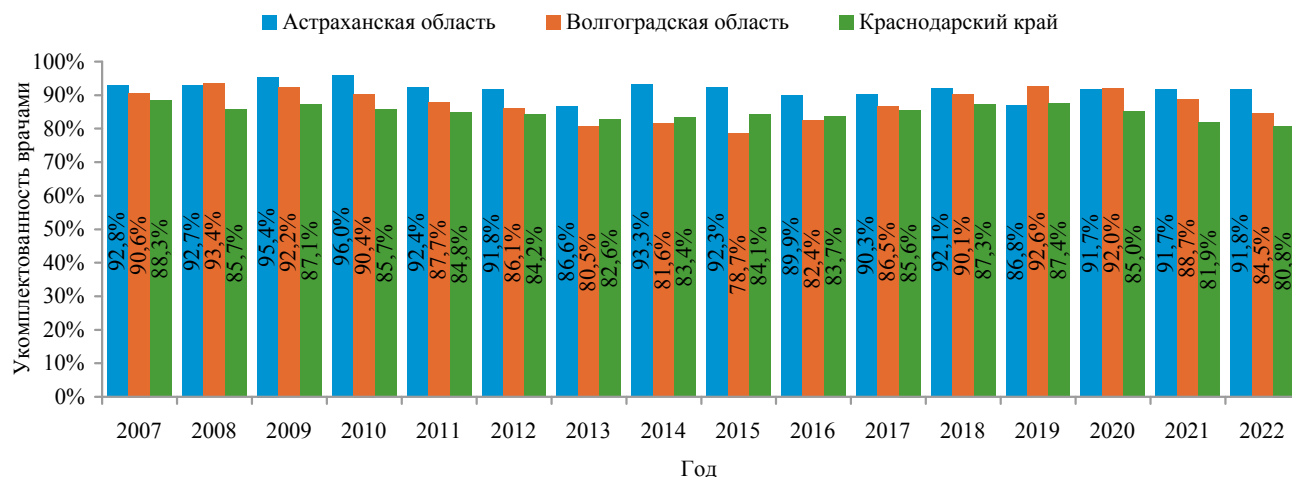


Рис. 4. Укомплектованность штатных должностей врачами-педиатрами участковыми физическими лицами в Астраханской области, Волгоградской области и Краснодарском крае за 2007–2022 гг., %

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Staffing of full-time positions for community pediatricians in Astrakhan Oblast, Volgograd Oblast and Krasnodar Krai for 2007–2022, %

Note: performed by the authors.

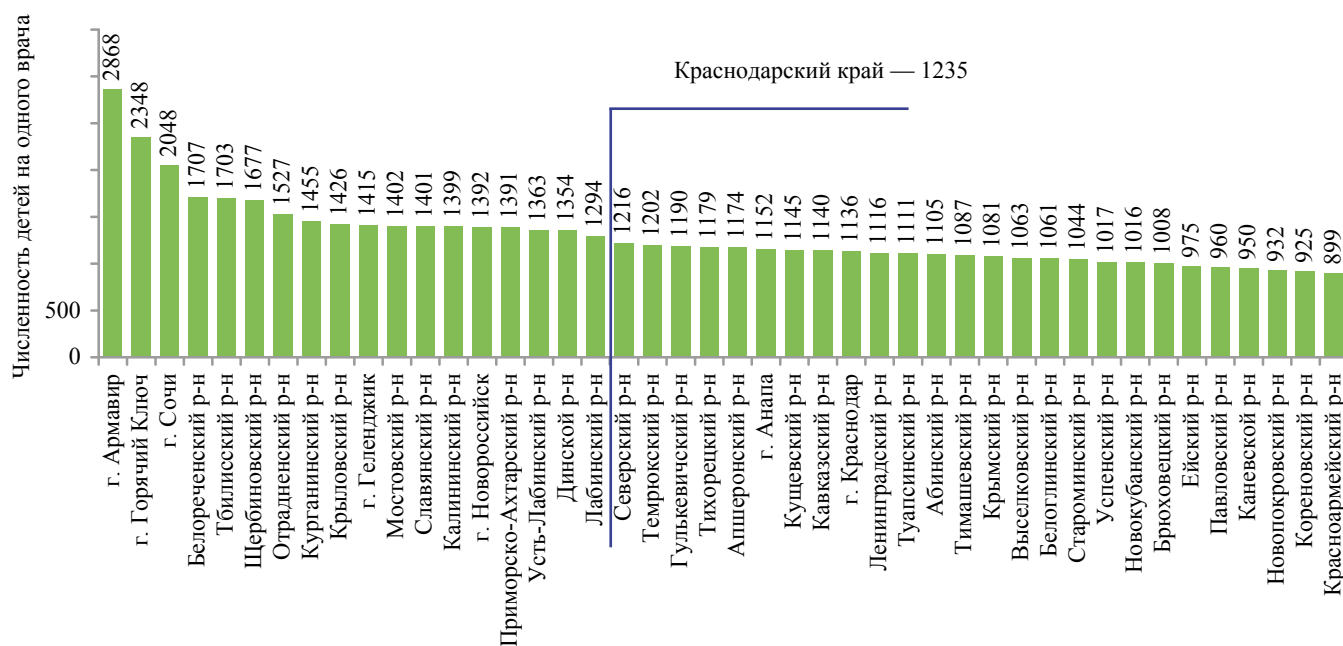


Рис. 5. Средняя численность детей на 1 врача-педиатра участкового в разрезе муниципальных образований Краснодарского края за 2022 год по данным Формы статистического наблюдения № 30 и Регистра приписного населения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 5. Average number of children per one community pediatrician across municipality of Krasnodar Krai in 2022, according to Federal Statistical Monitoring form No. 30 and Register of the assigned population

Note: performed by the authors.

Таблица 1. Распределение муниципальных образований Краснодарского края в зависимости от укомплектованности штатных должностей врачей-педиатров участковых физическими лицами по данным Формы статистического наблюдения № 30 за 2022 г.

Table 1. Distribution of municipalities of Krasnodar Krai depending on the staffing of full-time positions for community pediatricians, according to Federal Statistical Monitoring form No. 30 for 2022

Группа по укомплектованности штатных должностей физическими лицами	Количество муниципальных образований	Доля муниципальных образований, %	Численность прикрепленного детского населения, чел.	Доля прикрепленного детского населения, %
до 50 %	1	2,3	54 129	4,2
50–69,9 %	10	22,7	318 146	24,6
70–89,9 %	25	56,8	813 888	63,0
90 % и более	8	18,2	105 295	8,2
Всего	44	100,0	1 291 458	100,0

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям»³ рекомендуемая численность прикрепленных детей на одном педиатрическом участке составляет 800 детей. Усредненный показатель в Краснодарском крае составляет 1235 человек, при этом значения средней численности детей на одного врача-педиатра участкового в декомпозиции по муниципальным образованиям характеризуются высоким уровнем вариабельности ($C_v = 29,2\%$).

Дальнейший углубленный анализ нагрузки на специалистов участковой педиатрической службы с использованием ФСН № 30 и данных регистра приписного населения позволил рассчитать среднюю численность прикрепленного детского населения в разрезе отдельных медицинских организаций г. Краснодара (рис. 6). Отмечена определенная диспропорция в объеме нагрузки на участкового педиатра на уровне отдельно взятых медицинских организаций.

Дополнительные результаты исследования

В ходе выполнения исследования не получены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Анализ кадрового обеспечения врачами-педиатрами участковыми Астраханской области, Волгоградской области и Краснодарского края позволил выявить ряд общих проблемных мест: снижение за изучаемый период 2007–2022 гг. как показателей укомплектованности штатных должностей врачами-педиатрами участковыми физическими лицами, так и обеспеченности детского населения врачами-педиатрами участковыми физическими лицами. Для более глубокого анализа кадрового обеспечения участковыми педиатрами на модели Краснодарского края

было проведено исследование средней численности детей, приходящихся на одного врача-педиатра участкового, с использованием дополнительных источников информации: регистра приписного населения и Регионального регистра медицинских работников. В декомпозиции по муниципальным образованиям Краснодарского края был определен существенный разброс средней численности детей на одного участкового педиатра — от 899 до 2868 человек при рекомендуемом значении в 800 человек в возрасте 0–17 лет на одном педиатрическом участке. Аналогичным образом был проведен анализ средней нагрузки на педиатра в г. Краснодаре. Разброс в данном случае составил от 752 до 1860 детей. Таким образом, показатель, отражающий расчетную численность жителей, приходящихся на одного участкового врача, позволяет в комплексе с другими (демографическими, экономическими) осуществлять типологическое дифференцирование медицинских учреждений с уточнением — какое из них нуждается в адресной поддержке на данный момент. Предложено создание интерактивной аналитической панели на основе регистра приписного населения и регионального регистра медицинских работников, которая позволит отслеживать все актуальные изменения кадровой ситуации и принимать оперативные управленческие решения для достижения целевых показателей кадрового обеспечения.

Ограничения исследования

Исследование не имеет ограничений.

Интерпретация результатов исследования

В Краснодарском крае за весь рассматриваемый период и практически в каждом отчетном году средняя численность детского населения на одного участкового педиатра была выше, чем в Астраханской и Волгоградской областях, достигнув своего пика в 2022 году на отметке в 1146 детей. Такое положение можно объяснить более

³ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 г. № 92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». Available: <https://base.garant.ru/71925984/>

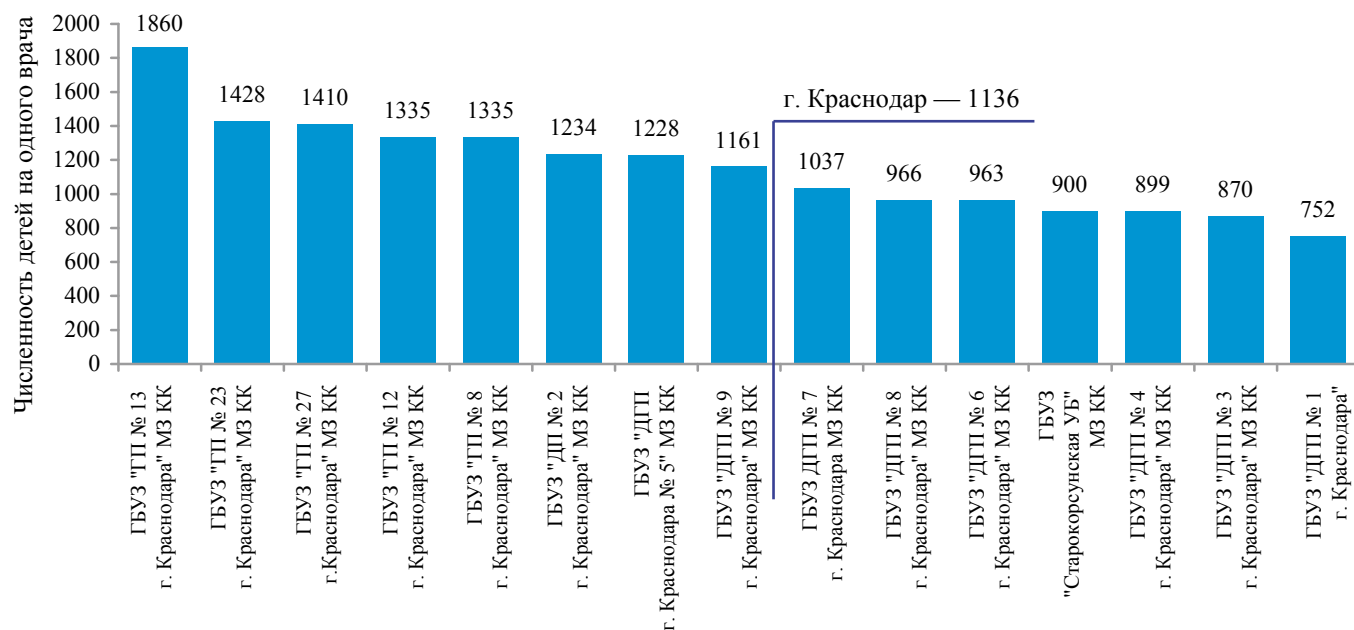


Рис. 6. Средняя численность детей на 1 врача-педиатра участкового по медицинским организациям города Краснодара за 2022 год по данным Формы статистического наблюдения № 30 и Регистра приписного населения

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 6. Average number of children per one community pediatrician across medical organizations of Krasnodar city, according to Federal Statistical Monitoring form No. 30 and Register of the assigned population for 2022

Note: performed by the authors.

высокими темпами роста численности населения 0–17 лет в Краснодарском крае, чем в других изучаемых субъектах Российской Федерации (рис. 3). Так, в Краснодарском крае с 2010 г. отмечался рост численности детей вплоть до 2022 г. с максимальным темпом роста в 2016 г. (103,3 %). В Астраханской области рост числа детей наблюдался только в период с 2012 по 2019 г. с максимальным значением темпа роста 102,7% в 2015 г. Волгоградская область характеризуется самым низким максимальным темпом роста (101,2% в 2016 г.), а период, когда темп роста численности населения 0–17 лет был выше 100%, также самый короткий — с 2013 по 2018 г. Снижение показателя обеспеченности детей врачами-педиатрами участковыми за анализируемый период свидетельствует о нарастании дефицита врачей данной специальности в изучаемых регионах.

Следует отметить, что в Астраханской области при росте численности детей за 2007–2022 гг. на 8,1% число штатных должностей врачей-педиатров участковых снизилось на 12,5%, что привело к высокому показателю укомплектованности врачами физическими лицами. Однако при относительно высоком показателе укомплектованности нагрузка на врача в текущей ситуации увеличивается. В Волгоградской области и Краснодарском крае изменение количества штатных должностей врачей-педиатров участковых и численности населения 0–17 лет за рассматриваемый период более равномерное.

В 25% муниципальных образований Краснодарского края показатель укомплектованности участковыми педиатрами менее 70%, доля обслуживаемого детского населения в этих районах составляет почти 29%. Высокая амплитуда численности детей на одного врача в Краснодарском крае за 2022 г. показывает непропорциональность распределения участковых педиатров по региону. Подобная ситуация характерна даже для такого крупного муниципального образования, как город Краснодар.

В период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) и постковидный период (2022 г.) в Астраханской области стабильное снижение численности населения 0–17 лет с одновременным ростом количества участковых педиатров привели к ежегодному росту показателей укомплектованности и обеспеченности врачами-педиатрами участковыми физическими лицами. Отмечается противоположная картина в Волгоградской области и Краснодарском крае. За весь рассматриваемый период отсутствовали аномальные значения показателей, что может свидетельствовать о том, что все изменения значений достаточно равномерны и не подвержены существенному влиянию внешних факторов.

При оценке перспектив кадрового потенциала необходимо учитывать комплекс факторов⁴ [14]. Использование дополнительных ресурсов в работе, таких как Региональный регистр медицинских работников и регистр прикрепленного населения, позволит в оперативном ре-

⁴ Щепин В.О., Карпова О.Б., Чичерин Л.П., Загоруйченко А.А. Анализ ресурсов педиатрической службы России. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3 (1):357.

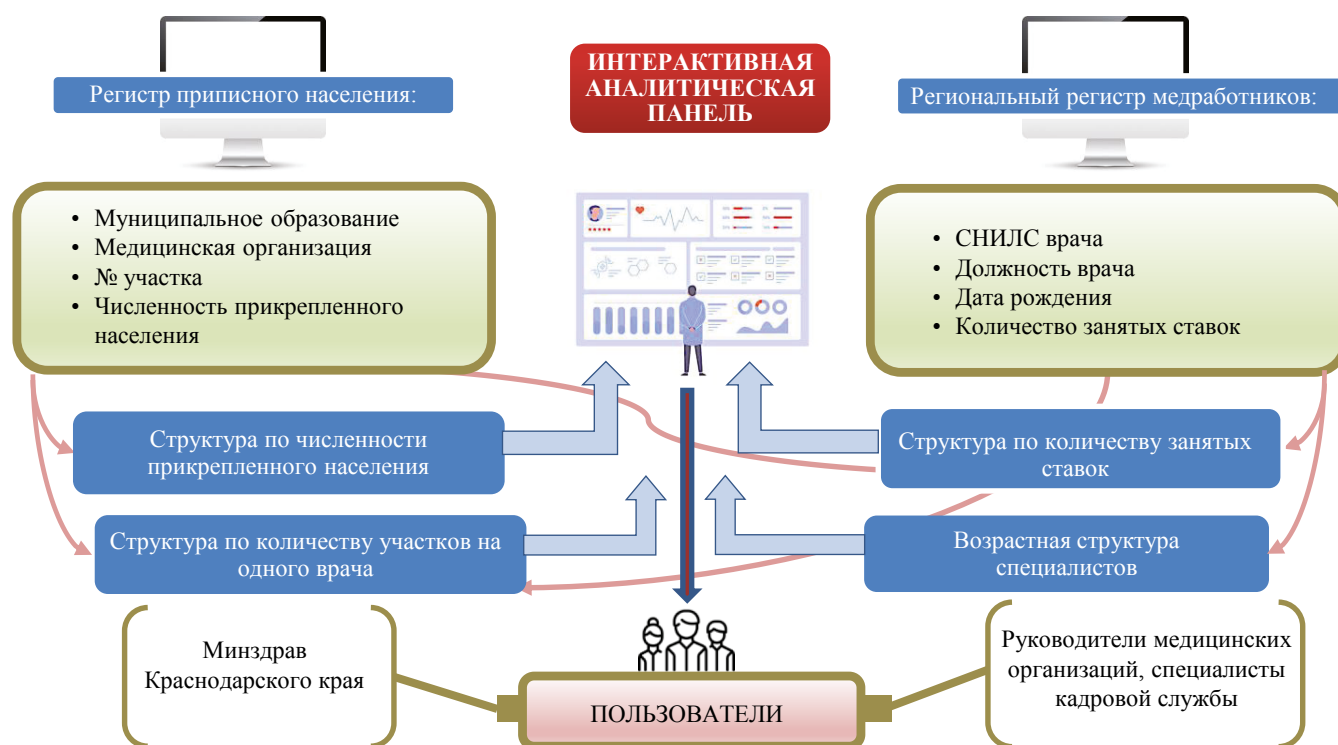


Рис. 7. Технологическая схема получения данных для отражения фактического состояния кадровой службы медицинских учреждений

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 7. Flow chart for obtaining data to demonstrate the current state of human resources in medical institutions

Note: performed by the authors.

жине оценивать возрастную структуру врачей участковой службы на уровне медицинской организации, муниципального образования или же субъекта в целом. Кроме того, ведение регистра с перманентной актуализацией и верификацией базовых информационных данных позволит определить кадровый профиль каждого субъекта РФ, прогнозировать состав и структуру потребности территории в кадровых ресурсах, симметрию и пропорциональность их размещения.

Данные сведения могут послужить основой для создания интерактивной аналитической панели — графического инструмента для визуализации данных, который позволит отслеживать все актуальные изменения кадровой ситуации (рис. 7).

Показатели и метрики, используемые для визуализации данных, могут быть различными: таблицы, графики, карты, диаграммы [5, 15, 16]. При этом специалист, обратившийся к базе, будет иметь возможность менять параметры выбора: регион в целом, социально-экономическая зона, отдельное муниципальное образование или же конкретная медицинская организация. Применение такого комплекса мониторинга позволит объединять информацию из разных источников, создать единую структурированную систему метрик, отображать данные в понятном и наглядном виде. Можно выделить несколько основных этапов в построении аналитической панели: определение основных целей, сбор и загрузка первичных данных, создание сводных таблиц и диаграмм, непосредственно

сборка и настройка интерактивных срезов [17]. Возможностями информационной панели могут стать сбор и отображение наиболее важных сведений о среднем возрасте медицинских работников, численности и структуре прикрепленного населения, количестве обслуживаемых участков и занимаемых ставок в разрезе отдельной медицинской организации или же субъекта в целом. Регистры аккумулируют информацию из разных источников и направлений и позволяют в оперативном режиме вносить, обрабатывать и извлекать какие-либо данные для различных нужд.

Создание информационной системы, обеспечивающей сбор, обработку и представление различных срезов данных, необходимой для управления и планирования кадровыми ресурсами здравоохранения, позволит проводить регулярную оценку деятельности медицинских организаций [18, 19]. Зачастую данные, необходимые руководителям лечебных учреждений и специалистам по планированию, содержатся в довольно объемных статистических отчетах, как правило, представленных в виде таблиц, что не всегда удобно анализировать, учитывая особенность экспоненциального роста объема хранимой информации. Достаточный уровень технического потенциала для определения и анализа важнейших вопросов кадровой политики является необходимым инструментом для решения большинства фундаментальных вопросов, касающихся состояния трудовых ресурсов, качества их работы и проблем, с которыми сталкиваются работники здравоохранения.

Кроме того, наглядное представление актуальных статистических данных с возможностью дальнейшего анализа послужит основой для определения адекватности формирования штатных расписаний медицинских организаций, которые, в том числе, влияют на достижение целевых показателей.

Важно определять потребности в медицинском персонале с учетом не только плановых показателей деятельности, но и особенностей организации оказания медицинской помощи на территориальном уровне [20, 21]. Единая методика для всех участников процесса позволит реализовать системный подход к кадровому планированию и преемственность усовершенствованных подходов к расчету потребности в кадрах. Расчет и трактовка показателя числа жителей (как потенциальных пациентов), приходящихся на одного участкового врача, позволяет расширить представление о соответствии и сопряженности численности групп медицинских работников с социумом на прикрепленных территориях.

Таким образом, совершенствование методики анализа кадровой ситуации в здравоохранении с учетом новых

подходов — это сложная, но необходимая задача, которая позволит более эффективно управлять трудовыми ресурсами в системе здравоохранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложившаяся система планирования кадров в системе здравоохранения нуждается в существенной доработке. В частности, наряду с традиционными показателями обеспеченности и укомплектованности необходим учет таких аспектов, как численность населения, прикрепленного к отдельно взятому участку, профессионально-квалификационная и возрастная структура кадров. Использование дополнительных доступных источников информации позволит улучшить систему планирования и распределения кадров в первичном звене здравоохранения.

Результаты исследования могут быть применены для реформирования подходов к расчету потребности во врачебных кадрах с целью повышения организационной и экономической эффективности кадрового планирования в здравоохранении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Семёнова Т.В. Медицинские кадры России. Кадровый дисбаланс и его устранение в здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2019;4:49–59. https://doi.org/10.35576/article_5d651dbc55e202.19015133
2. Иванов Д.О., Орел В.И., Антипов М.С. Современные проблемы организации медицинской помощи детям на муниципальном уровне (на примере городского округа Балашиха). *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;7(1):4–14. <https://doi.org/10.56871/6226.2022.24.80.001>
3. Омельяновский В.В., Безденежных Т.П., Алхасов Т.Г., Лукьянцева Д.В. Международный опыт планирования кадровых ресурсов здравоохранения. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;(3):32–45. <https://doi.org/10.31556/2219-0678.2019.37.3.032-045>
4. Тишкина С.Н., Алхасов Т.Г., Лукьянцева Д.В., Безденежных Т.П. Российский опыт использования подходов к расчету потребности во врачебных кадрах. *Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2019;12(3):230–238. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.3.230-238>
5. Орел В.И., Ким А.В., Катаева И.С., Сочкова Л.В., Шарафутдинова Л.Л., Гурьева Н.А., Смирнова В.И. Актуальные проблемы нормативно-правового регулирования первичной медико-социальной помощи. *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;7(4):4–17. <https://doi.org/10.56871/МНСО.2022.82.36.001>
6. Белостоцкий А.В., Гриднев О.В., Гришина Н.К., Значкова Е.А. Актуальные вопросы развития кадрового потенциала в здравоохранении. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2016;24(4):230–235. <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2016-24-4-230-235>
7. Садыков Р.М., Мигунова Ю.В. Роль кадрового обеспечения медицинских организаций в контексте проблем российского здравоохранения. *Известия Уфимского научного центра РАН*. 2019;3:74–80. <https://doi.org/10.31040/2222-8349-2019-0-3-74-80>
8. Вечорко В.И. Состояние обеспеченности кадрами среднего медицинского персонала медицинских организаций города Москвы. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;61(2):88–92. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-2-88-92>
9. Вечорко В.И., Мирошникова Ю.В. Роль кадрового мониторинга в оценке инновационных мер по обеспечению регионального здравоохранения ресурсами. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2017;61(4):213–219. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2017-61-4-213-219>
10. Молчанов И.Н. Управление здравоохранением: роль кадрового потенциала. *Вестник Волгоградского государственного университета. Экономика*. 2020;22(3):77–87. <https://doi.org/10.15688/ek.jvolsu.2020.3.7>
11. Бурковская Ю.В., Тажева А.В., Иванов А.В., Подчернина А.М. Анализ кадровой обеспеченности медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, *Здравоохранение Российской Федерации*. 2016;24(4):230–235. <https://doi.org/10.1016/0869-866X-2016-24-4-230-235>

- в 2021 году. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(спецвыпуск):983–987. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-sl-983-987>
- Burkovskaya YuV, Gazheva AV, Ivanov AV, Podchernina AM. Analysis of the staffing of medical organizations subordinate to the Department of Health of the city of Moscow in 2021. *Problemi Socialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsini*. 2022;30(Special Issue):983–987 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-sl-983-987>
12. Терлецкая Р.Н., Конова С.Р., Фисенко А.П., Тимофеева А.Г., Макарова С.Г., Апросимова С.И., Широкова Т.В. Анализ показателей деятельности первичного звена детского здравоохранения. *Национальное здравоохранение*. 2021;2(4):26–35. <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.4.26-35>
 - Terletskaia RN, Konova SR, Fisenko AP, Timofeeva AG, Makarova SG, Aprosimoa SI, Shirokova TV. Analysis of indicators of medical care of primary children's healthcare organizations. *National Health Care (Russia)*. 2021;2(4):26–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.47093/2713-069X.2021.2.4.26-35>
 13. Редько А.Н., Мартыненко В.В., Хан В.Р. Участковая педиатрическая служба: тренды кадрового обеспечения в условиях крупного агропромышленного региона. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2023;69(2):9. <http://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-2-9>
 - Redko AN, Martynenko VV, Khan VR. District pediatric service: trends in staffing in a large agro-industrial region. *Social Aspects of Population Health*. 2023;69(2):9 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2023-69-2-9>
 14. Симаходский А.С., Каган А.В., Петрова Н.В., Леонова И.А., Плотникова Е.В., Севостьянова Л.Д., Симаходский О.А. Пути реформирования реабилитационной медицинской помощи детям в Санкт-Петербурге. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2022;2(83):15–21. http://dx.doi.org/10.47843/2074-9120_2022_2_15
 - Simakhodsky AS, Kagan AV, Petrova NV, Leonova IA, Plotnikova EV, Sevostyanova LD., Simakhodsky OA. Ways to reform pediatric rehabilitation in Saint Petersburg. *Preventive and Clinical Medicine*. 2022;2(83):15–21 (In Russ.). http://dx.doi.org/10.47843/2074-9120_2022_2_15
 15. Киргизов К.И., Коган С.А., Ердомаева Я.А., Муфтахова Г.М., Шляхтина Т.Г., Бирлюкова Д.В., Серик Г.И., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р., Румянцев А.Г. Развитие детской онкологии-гематологии в Российской Федерации: опыт совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов и Национального медицинского исследовательского центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(3):12–25. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-12-25>
 - Kirgizov KI, Kogan SA, Erdomaeva YA, Muftakhova GM, Shlyakhtina TG, Biryukova DV, Serik GI, Novichkova GA, Varfolomeeva SR, Rummyantsev AG. The development of pediatric oncology-hematology in the Russian Federation: the experience of collaboration between the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists and the National Medical Research Center. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;6(3):12–25 (In Russ.). <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2019-6-3-12-25>
 16. Шкарин В.В., Ивашева В.В., Емельянова О.С., Дьяченко Т.С. Актуальные вопросы кадрового обеспечения первичного звена здравоохранения врачами-педиатрами участковыми на примере субъекта Российской Федерации. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2021;65(6):533–539. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-6-533-539>
 - Shkarin VV, Ivasheva VV, Emelyanova OS, Dyachenko TS. Actual issues of staffing of primary health care by district paediatrician on the example of the region of the Russian Federation. *Health care of the Russian Federation*. 2021;65(6):533–539 (In Russ.). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-6-533-539>
 17. Белолипецкая А.Е., Головина Т.А., Полянин А.В. Цифровая трансформация сферы здравоохранения: компетентностный подход. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(спецвыпуск):694–700. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-sl-694-700>
 - Belolipetskaya AE, Golovina TA, Polyaniin AV. Digital transformation of healthcare: a competency-based approach. *Problemi Socialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsini*. 2020;28(Special Issue):694–700 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-sl-694-700>
 18. Верховская Е.К., Михеев А.Е., Романов А.В. Быстрое создание прототипов графических представлений данных (дашбордов) для АРМ руководителя в МИС. *Врач и информационные технологии*. 2019;4:58–64. <http://dx.doi.org/10.37690/1811-0193-2019-4-58-64>
 - Verhovskaya EK, Mikheev AE, Romanov AV. Rapid prototyping of graphical representations of data (dashboards) for the head workstation in the HIS. *Vrach i Informacionnye Tehnologii*. 2019;4(58–64) (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.37690/1811-0193-2019-4-58-64>
 19. Артюхов И.П., Шульмин А.В., Добрецова Е.А., Денисов В.С., Короткова К. М. Организация информационной поддержки перспективного планирования кадрового обеспечения системы здравоохранения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019;27(1):45–49. <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-1-45-49>
 - Artukhov IP, Shulmin AV, Dobretsova EA, Denisov VS, Korotkova KM. The Organization of Information Support of Prospective Planning of Personnel Maintenance of Health Care System. *Probl Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia i Istor Med*. 2019;27(1):45–49 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2019-27-1-45-49>
 20. Руголь Л.В., Сон И.М., Стародубов В.И., Погонин А.В. Некоторые итоги реформирования здравоохранения. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2018;6(64):1. <https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2018-64-6-1>
 - Rugol LV, Son IM, Starodubov VI, Pogonin AV. Some results of healthcare reform. *Social Aspects of Public Health*. 2018;6(64):1 (In Russ.). <https://dx.doi.org/10.21045/2071-5021-2018-64-6-1>
 21. Казанцева А.В., Набойченко Е.С., Муратова А.А., Таскина Е.К. Оценка тенденций изменения кадровой ситуации в первичном звене здравоохранения Свердловской области. *Уральский медицинский журнал*. 2021;20(6):4–13. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-4-13>
 - Kazantseva AV, Naboychenko ES, Muratova AA, Taskina EK. Assessment of trends of change in the personnel situation in the primary health link of the Sverdlovsk region. *Ural Medical Journal*. 2021;20(6):4–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-4-13>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сердюков Анатолий Гаврилович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8304-0048>

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

<https://orcid.org/0000-0001-6627-626X>

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

<https://orcid.org/0000-0002-5498-7686>

Дьяченко Тамара Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

<https://orcid.org/0000-0003-4570-3693>

Воронков Алексей Анатольевич — кандидат медицинских наук, директор государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградский областной медицинский информационно-аналитический центр».

<https://orcid.org/0009-0009-4367-4885>

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья,

здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Anatoly G. Serdyukov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health and Health Care with a Postgraduate Course.

<https://orcid.org/0000-0001-8304-0048>

Viktoria V. Martynenko — Assistant, Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6627-626X>

Vladimir R. Khan — Assistant, Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-5498-7686>

Tamara S. Dyachenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Public Health and Health Care, Volgograd State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4570-3693>

Aleksey A. Voronkov — Cand. Sci. (Med.), Director of Volgograd Regional Medical Information and Analytical Center.

<https://orcid.org/0009-0009-4367-4885>

Andrey N. Redko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Health Care and History of Medicine, Kuban State Medical University.

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



Клинико-диагностический подход при лечении хронического периодонтита в молярах нижней челюсти: клинические случаи

М.А. Постников¹, А.М. Головачев^{1,2}, С.Е. Чигарина¹, Д.Н. Кудряшов¹, И.А. Захарова¹, С.А. Буракшаев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «Дент-Арт», ул. Галактионовская, д. 106а, помещ. 12, г. Самара, 443001, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Воспалительный процесс в периапикальных тканях является причиной удаления зубов, что составляет более чем 50% случаев. Одной из причин развития хронического апикального периодонтита может быть не обнаруженный/пропущенный корневого канал в корне моляров нижней челюсти с внутриканальной инфекцией. Одной из разновидностей морфологии моляров нижней челюсти является наличие дополнительных каналов в мезиальном корне. Распространенность срединного мезиального канала в разных исследованиях составляет от 4,5 до 26%, при этом распространенность в молодом возрасте достаточно велика. Поиск эффективных подходов на этапах диагностики и лечения хронического периодонтита, позволяющих устранить очаг хронического воспаления и сохранить зуб, остается актуальным направлением в терапевтической стоматологии. **Описание клинических случаев.** Представлены клинические случаи пациентов с деструктивными изменениями костной ткани в периапикальной области мезиального корня в молярах нижней челюсти. Причиной развития данной патологии является пропущенная анатомия в мезиальном корне при проведении первичного эндодонтического лечения. Пациентам проведено клиническое обследование, которое состояло из основных (опрос, осмотр) и дополнительных (внутриротовая радиовизиография) методов. Учитывая сложную морфологию корневой системы зуба, верифицированную на внутриротовой радиовизиографии, и тщательно проведенный анализ, был идентифицирован дополнительный срединный мезиальный канал в мезиальном корне моляра нижней челюсти. На основании полученных диагностических результатов и в соответствии с классификацией МКБ-10 поставлен окончательный клинический диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит. Диагностическое обследование и повторное эндодонтическое лечение проводилось с применением дентального операционного микроскопа. **Заключение.** Использование операционного дентального микроскопа делает возможной визуализацию микроскопических анатомо-топографических деталей, что позволяет повысить эффективность диагностики и лечения хронического апикального периодонтита в молярах нижней челюсти. Применение дентального микроскопа позволяет систематизировать полученные в ходе обследования данные, поставить окончательный клинический диагноз, составить обоснованный персонифицированный план лечения, направленный на выявление дополнительного срединного канала в мезиально-щечном канале моляра нижней челюсти. Предлагаемый подход обеспечивает возможность объективной оценки динамики отдаленных результатов эндодонтического лечения, что способствует повышению качества лечения хронического апикального периодонтита у пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: верхушечный периодонтит, корневая система жевательных зубов, дополнительные каналы в одном корне

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Постников М. А., Головачев А. М., Чигарина С. Е., Кудряшов Д. Н., Захарова И. А., Буракшаев С. А. Клинико-диагностический подход при лечении хронического периодонтита в молярах нижней челюсти: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 100–112. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-100-112>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

УСТОЙЧИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от пациентов получены письменные информированные добровольные согласия на участие в исследовании, публикацию описания клинических случаев и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания пациентом П. — 01.08.2022, пациентом Щ. — 22.11.2022 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ: М. А. Постников, А. М. Головачев, С. Е. Чигарина, Д. Н. Кудряшов, И. А. Захарова, С. А. Буракшаев — разработка концепции и дизайна исследования; А. М. Головачев — сбор данных; М. А. Постников, А. М. Головачев, С. Е. Чигарина, Д. Н. Кудряшов, И. А. Захарова, С. А. Буракшаев — анализ и интерпретация результатов, А. М. Головачев, И. А. Захарова, — обзор литературы, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; М. А. Постников, С. Е. Чигарина, Д. Н. Кудряшов, С. А. Буракшаев — 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:** Головачев Алексей Михайлович; e-mail: al.m.golovachev@gmail.com; ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Получена: 13.03.2023 / Получена после доработки: 10.08.2023 / Принята к публикации: 11.09.2023

© Постников М. А., Головачев А. М., Чигарина С. Е., Кудряшов Д. Н., Захарова И. А., Буракшаев С. А., 2023

Clinical diagnostic approach in the treatment of chronic periodontitis in mandibular molars: Clinical cases

Mikhail A. Postnikov¹, Alexey M. Golovachev^{1,2}, Svetlana E. Chigarina¹, Dmitry N. Kudryashov¹,
Irina A. Zakharova¹, Stanislav A. Burakshaev¹

¹ Samara State Medical University (SamSMU), Chapayevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

² Dent-Art, ООО, Galaktionovskaya, 106a-12, Samara, 443001, Russia

ABSTRACT

Background. Inflammatory process in periapical tissues causes tooth extraction in more than 50% of cases. The development of chronic apical periodontitis can be triggered by an intracanal infection in undetected/missed root canal of the mandibular molars. The morphology of mandibular molars is distinguished by additional canals in the mesial root in some cases. Different studies reveal the middle mesial canal in 4.5% to 26% of cases with quite high incidence in youth. The dental therapy has been searching for effective approaches to diagnosis and treatment of chronic periodontitis, enabling the focus of chronic inflammation to be eliminated and the tooth to be saved. **Case descriptions.** The paper presents clinical cases of patients with destructive changes in bone tissues in the periapical region of the mesial root in mandibular molars. The developing of this pathology is associated with missed anatomy in the mesial root during primary endodontic treatment. The patients underwent clinical examination consisting of basic methods (interview, examination) and additional techniques (intraoral radiography). An additional middle mesial canal in the root of the mandibular molar was identified taking into account the complex morphology of the root system of the tooth and verified by its careful analysis and radiography. The final clinical diagnosis, chronic apical periodontitis (K04.5), was made following the obtained diagnostic results and the ICD-10 classification. Diagnostic examination and endodontic retreatment were performed using a dental operating microscope. **Conclusion.** An operating dental microscope provides visualization of microscopic anatomo-topographical details, promoting the efficiency of diagnosis and treatment of chronic apical periodontitis in mandibular molars. Using dental microscope facilitates systematization of the data obtained during the examination, making a final clinical diagnosis, and development of a reasonable personalized treatment plan focused on detecting an additional middle canal in the mesio-buccal canal of the mandibular molar. Due to the suggested approach, the long-term outcomes of endodontic treatment can be an objective assessed in dynamics, thereby improving the quality of treatment for chronic apical periodontitis in patients.

KEYWORDS: apical periodontitis, root system of masticatory teeth, additional root canals.

FOR CITATION: Postnikov M.A., Golovachev A.M., Chigarina S.E., Kudryashov D.N., Zakharova I.A., Burakshaev S.A. Clinical diagnostic approach in the treatment of chronic periodontitis in mandibular molars: Clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 100–112. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-100-112>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

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

INFORMED CONSENT: Written informed voluntary consent was obtained from all patients for the participation in the study, the publication of a description of clinical cases and photographic materials in a medical journal, including its electronic version (date of signing: patient P. – 01.08.2022, patient Tsch. – 22.11.2022).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Postnikov M.A., Golovachev A.M., Chigarina S.E., Kudryashov D.N., Zakharova I.A., Burakshaev S.A. — concept statement and contribution to the scientific layout; Golovachev A.M. — data collection; Postnikov M.A., Golovachev A.M., Chigarina S.E., Kudryashov D.N., Zakharova I.A., Burakshaev S.A. — analysis and interpretation of the results; Golovachev A.M., Zakharova I.A. — literature review, drafting the manuscript and preparing its final version; Postnikov M.A., Chigarina S.E., Kudryashov D.N., Burakshaev S.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:** Alexey M. Golovachev; e-mail: al.m.golovachev@gmail.com; Chapayevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

Received: 13.03.2023 / **Revised:** 10.08.2023 / **Accepted:** 11.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Высокие показатели распространенности хронических форм периодонтита в большинстве случаев встречаются у работоспособного населения. Воспалительный процесс в прикорневой области является причиной удаления зубов, что составляет более чем 50 % случаев. Деструктивные формы хронического периодонтита predisполагают к развитию одонтогенного воспалительного процесса в челюстно-лицевой области и влияют на снижение иммунологического статуса всего организма, вызывая тяжелое течение заболеваний внутренних органов [1].

Одной из причин развития апикального периодонтита может быть не обнаруженный/пропущенный корневой ка-

нал в корне моляров нижней челюсти с внутриканальной инфекцией. Не обнаруженное анатомическое пространство, например дополнительный канал в корне, с некротизированной пульпой, является благоприятным условием для размножения смешанной микрофлоры с преобладанием анаэробных штаммов. Неблагоприятный исход после первичного эндодонтического лечения зависит от полноценной обработки сложной анатомо-топографической системы корневых каналов [2–4]. Для эффективного устранения микрофлоры из пропущенных инфицированных корневых каналов с целью устранения периапикального очага целесообразно использование операционного микроскопа для проведения эндодонтического лечения [5].

На этапах эндодонтического лечения целесообразно проводить радиовизиографическое исследование для контроля обнаружения пропущенного анатомического пространства (дополнительного канала) и его качественной obturации, а в отдаленные сроки после лечения — контроль восстановления периапикальной области причинного зуба. Сложности лечения хронического апикального периодонтита прежде всего связаны с тем, что сеть корневых каналов имеет сложно-разветвленную корневую систему.

Согласно классификации Vertucci (1974), выделяют 8 типов конфигураций каналов в одном корне. Исследование корневой системы моляров нижней челюсти с помощью микро-КТ усложнило систему классификации, было определено 37 конфигураций корневых каналов в одном корне, начинающихся либо на дне полости зуба, либо по ходу корневого канала [6, 7].

Моляры нижней челюсти в мезиальном корне имеют два канала: мезиально-щечный и мезиально-язычный. Одной из разновидностей морфологии является наличие дополнительного канала в мезиальном корне [8–10]. Распространенность срединного мезиального канала в разных исследованиях составляет от 4,5 до 26 %, при этом особенно в молодом возрасте достаточно велика [11–14].

В связи с этим поиск эффективных подходов на этапах диагностики и лечения хронического апикального периодонтита, позволяющих устранить очаг хронического воспаления и сохранить зуб, остается актуальным направлением в терапевтической стоматологии [15, 16].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Пациент П., 21 год, обратился в стоматологическую клинику общества с ограниченной ответственностью «Дент-Арт» (ООО «Дент-Арт») 08.10.2021 г. с жалобами на но-

ющую боль в 3.6 зубе и дискомфорт при пережевывании пищи во время еды.

Анамнез заболевания: со слов пациента два года назад было проведено эндодонтическое лечение 3.6. зуба по поводу пульпита.

Анамнез жизни без особенностей.

Аллергологический анамнез со слов пациента неотягощен.

Физикальная диагностика

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, лицо симметрично. *Осмотр полости рта:* прикус ортогнатический. Пациент на этапе ортодонтического лечения, установлена брекет-система на верхнюю и нижнюю челюсти. *Объективное обследование причинного зуба:* зуб 3.6 под пломбой с нарушением краевого прилегания, перкуссия — вертикальная и горизонтальная болезненная. Пальпация переходной складки в проекции корней 3.6 зуба безболезненная.

Предварительный диагноз

На основании полученных данных поставлен предварительный диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит 3.6 зуба.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациента П. и этапы лечения представлены на рисунке 1.

Диагностические процедуры

Инструментальные исследования (выполнены в стоматологической клинике ООО «Дент-Арт»)

Радиография (от 08.10.2021 г.)

На внутриротовой радиографии корневые каналы 3.6 зуба obturированы до верхушки корня, в области мезиального корня визуализируется очаг деструкции костной ткани, больше со стороны фуркации, краевое прилегание пломбы нарушено (рис. 2).

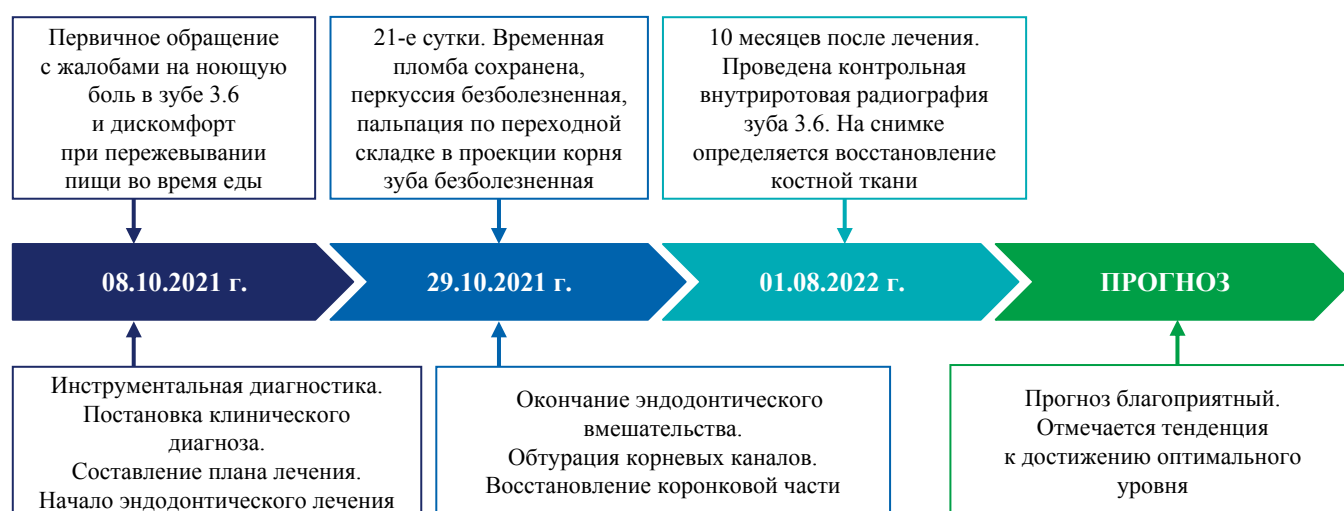


Рис. 1. Хронология диагностики, лечения и прогноз пациента П.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев).

Fig. 1. Patient P.: history of diagnosis, treatment and prognosis

Note: the schematic diagram of the timeline was performed by the authors (according to the recommendations developed by international health organizations for clinical cases).

Клинический диагноз

На основании полученных результатов обследования поставлен окончательный клинический диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит 3.6 зуба.

Дифференциальная диагностика

Клинические признаки хронического периодонтита 3.6 зуба на момент обращения пациента не вызывали сомнения при постановке предварительного диагноза, а полученные результаты внутриротовой радиографии 3.6 зуба позволили поставить окончательный клинический диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит 3.6 зуба, и в связи с этим проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями пульпы зуба и периапикальных тканей было не информативным.

Медицинские вмешательства

В соответствии с поставленным диагнозом составлен план повторного эндодонтического лечения. Все этапы диагностики и лечения проводились с применением дентального операционного микроскопа.

Под проводниковой анестезией Sol. Ultracaini DS 1,7 ml (1:200 000) (Sanofi-Aventis Deutschland, Германия) проведена изоляция 3.6 зуба с использованием системы коффердам. Удалена несостоятельная пломба с нарушением краевого прилегания на контактной поверхности (II класс по Блеку) с применением шаровидного бора. Мезиальная стенка 3.6 зуба восстановлена композитным материалом для создания эргономичных условий проведения диагностики и эндодонтического лечения. На дне полости зуба определены obturated устья корневых каналов: мезиально-щечного, мезиально-язычного и дистального. При распломбировании корневых каналов машинными никель-титановыми инструментами ProFile 04 Tapers 25/25 мм (Maillefer, Швейцария) и XP-endo Shaper (FKG, Швейцария) определялось плотное прилегание пломбировочного материала без признаков контаминации микроорганизмами. Проведена инструментальная обработка корневых каналов машинными никель-титановыми инструментами RaCe (FKG, Швейцария) до размера № 35 четвертой конусности и медикаментозная обработка 3 % раствором гипохлорита натрия с помощью эндодонтического шприца.

При проведении ревизии распломбированного мезиально-щечного канала на внутренней стенке канала в медиальном направлении с помощью К-файла № 08 определено отверстие в дополнительный срединный мезиальный канал (рис. 3).

Выполнена внутриротовая радиография с введенными в корневой канал инструментами. Для точной визуализации дополнительного срединного мезиального канала введен Н-файл № 20 (рис. 4).

Дополнительный срединный мезиальный корневой канал обработан машинным никель-титановым инструментом с контролируемой памятью формы S-Flexi (Geosoft, Россия) до размера № 25, четвертой конусности. Проведена медикаментозная обработка корневых каналов 3 % раствором гипохлорита натрия. Для снятия смазанного слоя

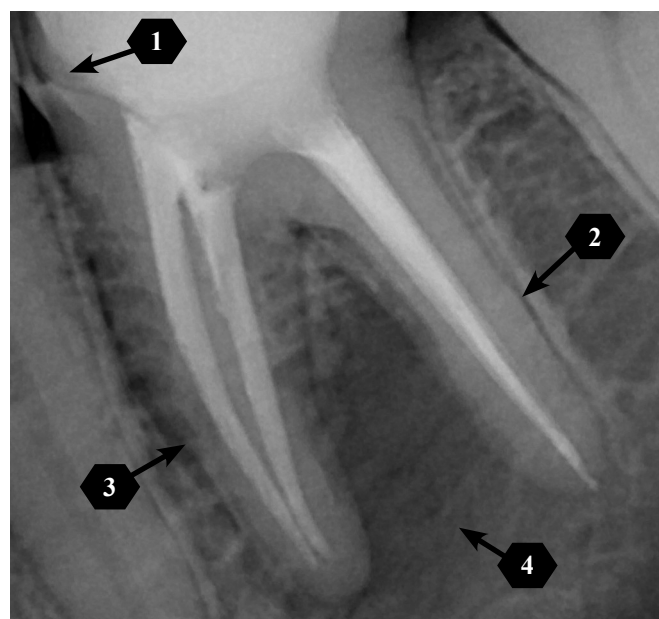


Рис. 2. Внутриротовая радиография 3.6 зуба пациента П.: 1 — пломба с нарушением краевого прилегания; 2 — дистальный корень; 3 — мезиальный корень; 4 — очаг деструкции костной ткани в прикорневой области мезиального корня

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея).

Fig. 2. Patient P.: intraoral radiography of tooth 3.6. 1 — filling with disturbance of marginal fit; 2 — distal root; 3 — mesial root; 4 — focus of bone destruction in the periapical region of the mesial root

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

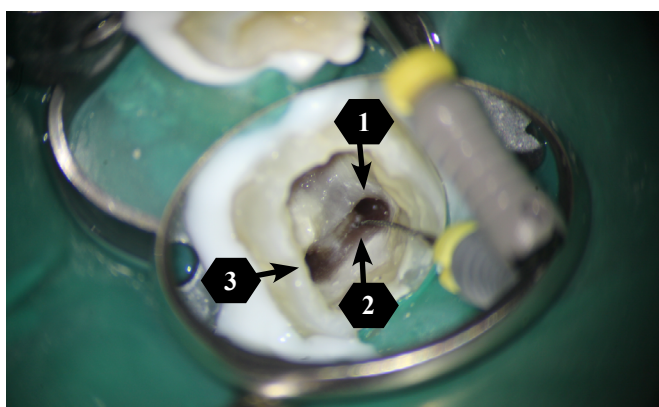


Рис. 3. Локализация дополнительного срединного мезиального канала в распломбированном мезиально-щечном канале 3.6 зуба: 1 — мезиально-щечный канал; 2 — эндодонтический инструмент К-файл № 08, введенный в дополнительный срединный мезиальный канал; 3 — мезиально-язычный канал

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Localization of the additional middle mesial canal in the unfilled mesio-buccal canal of 3.6 tooth: 1 — mesio-buccal canal; 2 — endodontic instrument K-file No. 08 inserted into the additional middle mesial canal; 3 — mesio-lingual canal

Note: photo taken by the authors.

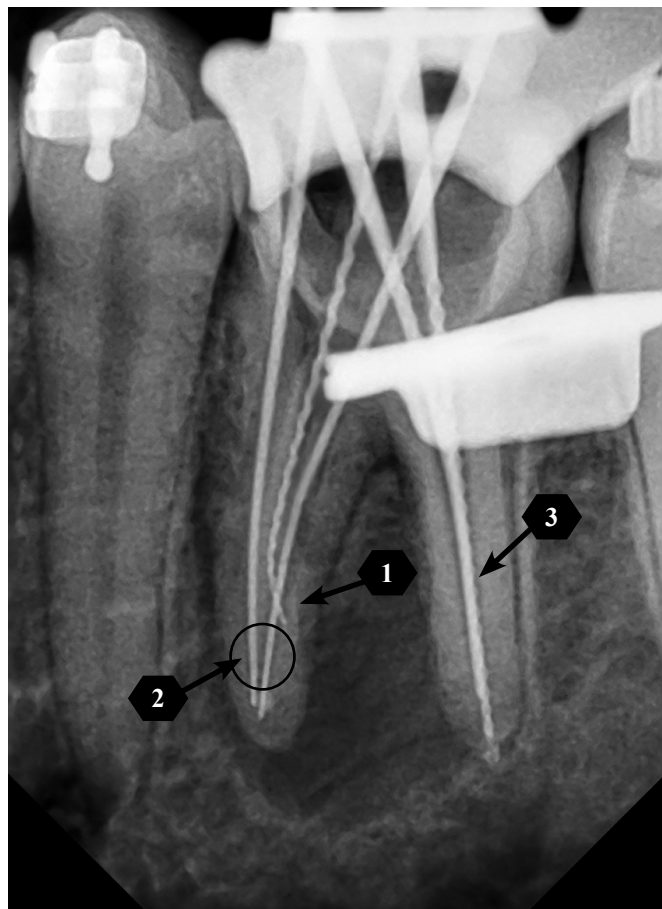


Рис. 4. Внутриротовая радиография 3.6 зуба с введенными в корневые каналы инструментами: 1 — Н-файл, введенный в дополнительный срединный мезиальный канал; 2 — К-файлы, введенные в язычный и щечный мезиальные каналы; 3 — К-файл и Н-файл, введенные в дистальный канал

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея).

Fig. 4. Intraoral radiography of 3.6 tooth with instruments inserted into the root canals: 1 — H-file inserted into the additional middle mesial canal; 2 — K-files inserted into the lingual and buccal mesial canals; 3 — K-file and H-file inserted into the distal canal

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

со стенок корневого канала применялся 17% раствор соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), финишная ирригация 3% раствором гипохлорита натрия (рис. 5). После высушивания бумажными пинами в корневые каналы с помощью каналонаполнителя введена суспензия гидроксида кальция, приготовленная *extempore*.

Далее на дно полости накладывается изолирующая прокладка. Коронковая полость 3.6 зуба закрыта временной пломбой. Пациенту назначен повторный визит через три недели.

Динамика и исходы

При повторном посещении 29.10.2021 г. пациент жалоб не предъявляет. Объективно: при осмотре 3.6 зуба

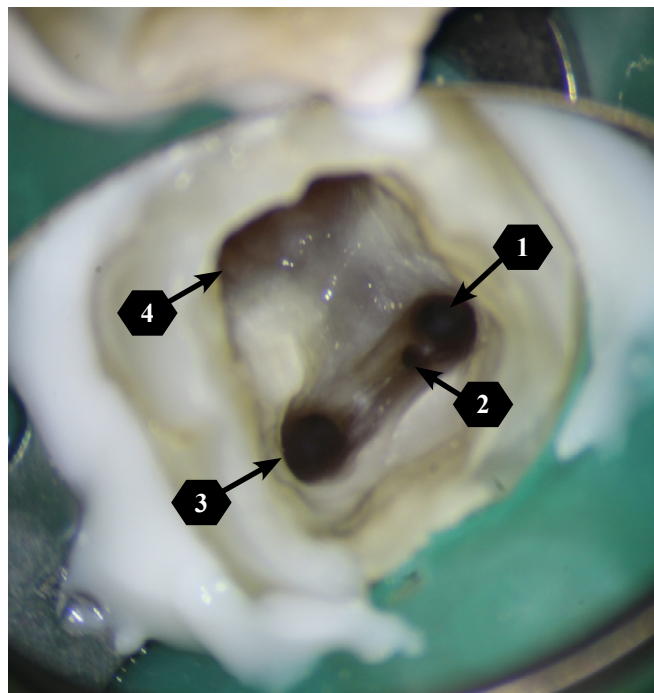


Рис. 5. Этап обработки корневых каналов: 1 — мезиально-щечный канал; 2 — дополнительный срединный мезиальный канал; 3 — мезиально-язычный канал; 4 — дистальный канал.

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Root canal treatment stage: 1 — mesio-buccal canal; 2 — additional middle mesial canal; 3 — mesio-lingual canal; 4 — distal canal

Note: photo taken by the authors.

временная пломба сохранена, перкуссия безболезненная, пальпация по переходной складке в проекции корня зуба безболезненная.

Проведен второй этап лечения. Под проводниковой анестезией Sol. Ultracaini DS 1,7 ml (1:200 000) (Sanofi-Aventis Deutschland, Германия) проведена изоляция зуба с помощью системы коффердам, удалена временная пломба, проведена медикаментозная обработка 3% раствором гипохлорита натрия мезиально-язычного, мезиально-щечного, дополнительного срединного мезиального и дистального каналов с помощью эндодонтического шприца. Финишная инструментальная обработка всех корневых каналов проведена эндодонтическим инструментом XP-endo Finisher (FKG, Швейцария) и финишная ирригация 3% раствором гипохлорита натрия с активацией раствора насадкой 25/04 эндоактиватора (EndoActivator, DentsplySirona, Швейцария). Обтурация дистального, мезиально-язычного, мезиально-щечного и дополнительного срединного мезиального каналов с применением гуттаперчи и биокерамическим силером Bioroot RCS (Septodont, Франция). Выполнена контрольная внутриротовая радиография 3.6 зуба, дистальный, мезиально-язычный, мезиально-щечный и дополнительный срединный мезиальный каналы плотно obturированы до верхушки на всем протяжении (рис. 6). Коронковая часть 3.6 зуба восстановлена композитной реставраци-

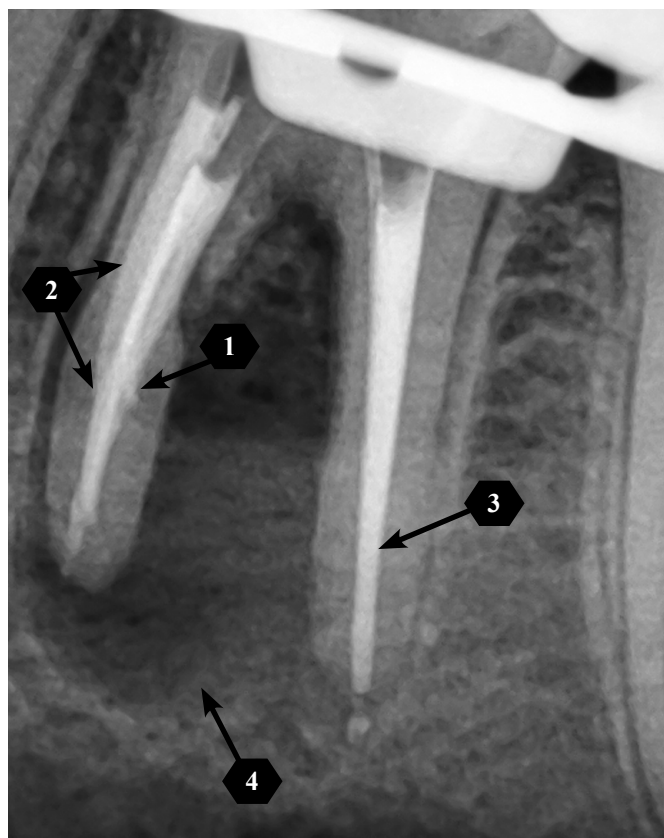


Рис. 6. Внутриротовая радиогрaфия 3.6 зуба после пломбирования корневых каналов: 1 — дополнительный срединный мезиальный канал; 2 — мезиально-щечный и мезиально-язычный каналы; 3 — дистальный канал; 4 — очаг деструкции костной ткани

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея).

Fig. 6. Intraoral radiography of 3.6 teeth after root canal filling: 1 — additional middle mesial canal; 2 — mesio-buccal and mesio-lingual canals; 3 — distal canal; 4 — focus of bone tissue destruction

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

ей с применением материала Ceram.x® SphereTEC™ (Dentsply Sirona, Швейцария).

В ходе динамического наблюдения 01.08.2022 г., через 10 месяцев после проведенного эндодонтического лечения, пациент активных жалоб не предъявляет. При осмотре 3.6 зуба: реставрация коронковой части состоятельная, перкуссия безболезненная, слизистая оболочка переходной складки в проекции корней бледно-розового цвета, при пальпации безболезненная. Проведена контрольная внутриротовая радиогрaфия зуба 3.6 — на снимке определяется восстановление костной ткани (рис. 7).

С целью сохранения 3.6 зуба и его функции пациенту рекомендовано изготовление керамической коронки.

Прогноз

Прогноз для пациента после проведенного лечения благоприятный.



Рис. 7. Внутриротовая радиогрaфия 3.6 зуба: 1 — восстановление структуры костной ткани в области мезиального корня (2)

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея).

Fig. 7. Intraoral radiography of 3.6 tooth: 1 — recovery of the bone structure in the mesial root area (2)

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

Мнение пациента

Проведенное повторное эндодонтическое лечение 3.6 зуба сохранило зуб как орган и функцию зуба, что позволило улучшить качество жизни.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Пациентка Щ., 27 лет, обратилась в стоматологическую клинику ООО «Дент-Арт» 22.04.2020 г. с жалобами на ноющую боль в 3.6 зубе и дискомфорт при пережевывании пищи во время еды.

Анамнез заболевания: со слов пациентки три года назад было проведено эндодонтическое лечение 3.6. зуба по поводу пульпита с последующим восстановлением коронковой части 3.6 зуба искусственной коронкой.

Анамнез жизни без особенностей.

Аллергологический анамнез со слов пациентки не отрицателен.



Рис. 8. Хронология диагностики, лечения и прогноз пациентки Щ.

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям, разработанным международными организациями в области здравоохранения для клинических случаев).

Fig. 8. Patient Tsch.: history of diagnosis, treatment and prognosis

Note: the schematic diagram of the timeline was performed by the authors (according to the recommendations developed by international health organizations for clinical cases).

Физикальная диагностика

Внешний осмотр: конфигурация лица не изменена, лицо симметрично. **Осмотр полости рта:** прикус ортогнатический. **Объективное обследование причинного зуба:** зуб 3.6 под коронкой, перкуссия вертикальная и горизонтальная болезненная. Пальпация переходной складки в проекции корней 3.6 зуба безболезненная.

Предварительный диагноз

На основании полученных данных основных методов обследования поставлен предварительный диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит 3.6 зуба.

Временная шкала

Хронология развития болезни пациентки Щ. и этапы лечения представлены на рисунке 8.

Диагностические процедуры

Инструментальные исследования (выполнены в стоматологической клинике ООО «Дент-Арт»)

Радиография (от 22.04.2020 г.)

На внутриротовой радиографии корневые каналы 3.6 зуба obturated до верхушки корня, в области мезиального корня визуализируется очаг деструкции костной ткани, зуб восстановлен культевой вкладкой, краевое прилегание коронки сохранено (рис. 9).

Клинический диагноз

На основании полученных результатов обследования поставлен окончательный клинический диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит 3.6 зуба.

Дифференциальная диагностика

Клинические признаки хронического периодонтита 3.6 зуба на момент обращения пациентки не вызывали сомнения при постановке предварительного диагноза, а полученные результаты внутриротовой радиографии

3.6 зуба позволили поставить окончательный клинический диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит 3.6 зуба, и в связи с этим проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями пульпы зуба и периапикальных тканей было неинформативным.

Медицинские вмешательства

В соответствии с поставленным диагнозом составлен план повторного эндодонтического лечения. Все этапы диагностики и лечения проводят с применением дентальной операционного микроскопа.

Под проводниковой анестезией Sol. Ultracaini DS 1,7 ml (1:200 000) (Sanofi-Aventis Deutschland, Германия) осуществлено снятие искусственной коронки с зуба 3.6 путем ее разрезания с помощью твердосплавного бора H34L-012FG (NTI Kahla GmbH Rotary Dental Instruments, Германия) (рис. 10 А). Извлеченная культевая вкладка разрезана на две половинки по линии в вестибулярно-язычном направлении с использованием бора H34L-012FG и ультразвуковой активацией насадкой MAXI MPR (аппарат Ultra VDW, Германия) (рис. 10 Б).

На дне полости зуба определены устья корневых каналов в медиальном и дистальном корнях: в мезиально-щечном визуализируется цемент с признаками контаминации микроорганизмами; в мезиально-язычном канале в устье визуализируются остатки фиксирующего цемента, дистальный канал obturated гуттаперчей (рис. 11).

Проведена изоляция 3.6 зуба с использованием системы коффердама. Удалены кариозные ткани с применением шаровидного бора. Остатки фиксирующего цемента в устьях удалены с помощью ультразвуковой насадки CAVI 2 (аппарат UltraVDW, Германия). Стенки 3.6 зуба восстановлены композитным материалом для создания эргономичных условий проведения диагностики и эндодонтического лечения. При распломбировании корневых каналов,

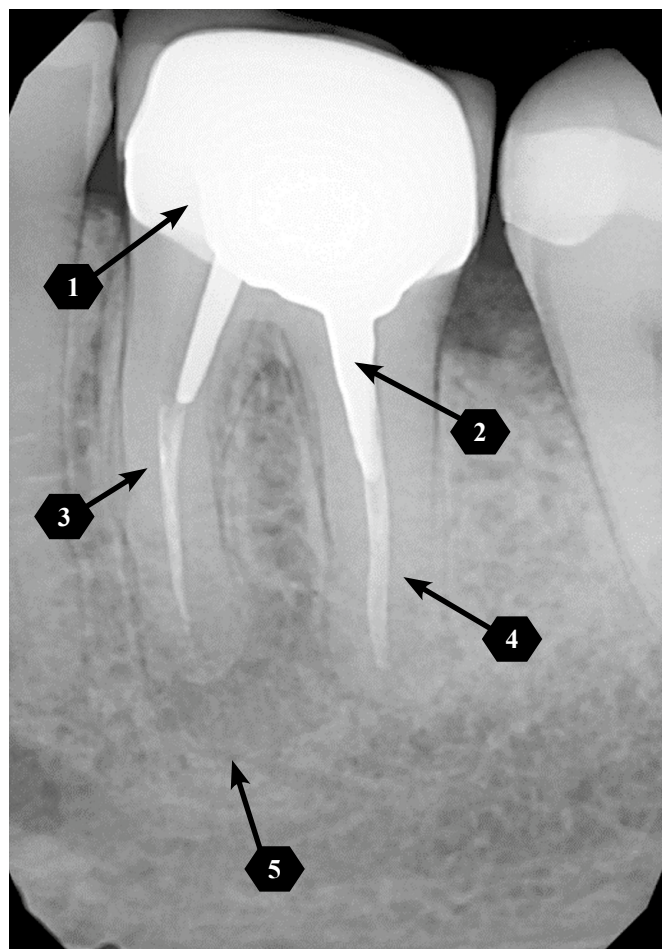


Рис. 9. Внутриворотная радиография 3.6 зуба: 1 — искусственная коронка; 2 — литая культевая вкладка; 3 — мезиальный корень; 4 — дистальный корень; 5 — очаг деструкции костной ткани в прикорневой области мезиального корня

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея).

Fig. 9. Intraoral radiography of 3.6 teeth: 1 — artificial crown; 2 — cast metal core; 3 — mesial root; 4 — distal root; 5 — focus of bone destruction in the periapical region of the mesial root

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

машинными никель-титановыми инструментами ProFile 04 Tapers 25/25 мм (Maillefer, Швейцария) и XP-endo Shaper (FKG, Швейцария) определялся пломбировочный материал с признаками контаминации микроорганизмами. Проведена инструментальная обработка корневых каналов машинными никель-титановыми инструментами RaCe (FKG, Швейцария) до размера № 35 четвертой конусности и медикаментозная обработка 3% раствором гипохлорита натрия с помощью эндодонтического шприца. При проведении ревизии мезиальной борозды с помощью К-файла № 10 определено отверстие в дополнительный срединный мезиальный канал. Выполнена внутриворотная радиография с введенными во все корневые каналы инструментами (рис. 12).

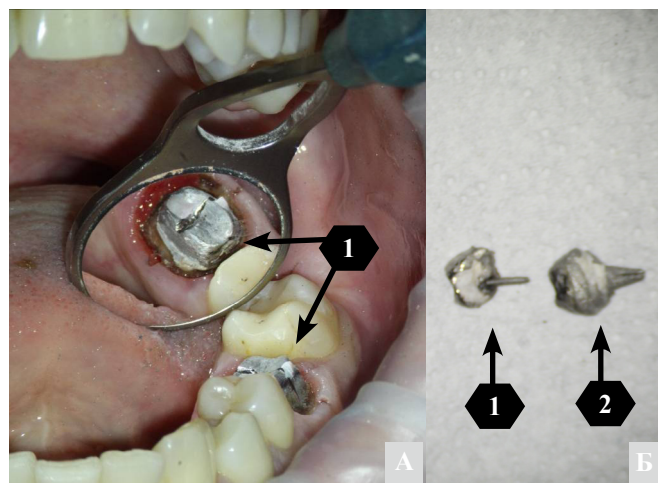


Рис. 10. Снятие искусственной коронки с 3.6 зуба пациентки Ц. А — культевая вкладка 3.6 зуба после снятия искусственной коронки (1); Б — разрезанная на две части культевая вкладка: 1 — мезиальная часть; 2 — дистальная часть

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 10. Patient Tsch.: A — removal of an artificial crown from 3.6 tooth — metal core of 3.6 tooth after removal of the artificial crown (1); Б — Metal core cut into two parts: 1 — mesial part; 2 — distal part

Note: photo taken by the authors.

Дополнительный срединный мезиальный корневой канал обработали машинным никель-титановым инструментом RaCe (FKG, Швейцария) до размера № 25 четвертой конусности. Проведена медикаментозная обработка корневых каналов 3% раствором гипохлорита натрия. Для снятия смазанного слоя со стенок корневого канала применялся 17% раствор соли ЭДТА, финишная ирригация — 3% раствором гипохлорита натрия (рис. 13).

После высушивания бумажными пинами в корневые каналы с помощью каналоуплотнителя введена суспензия гидроксида кальция, приготовленная *extempore*.

Далее на дно полости накладывается изолирующая прокладка. Коронковая полость 3.6 зуба закрыта временной пломбой — стеклоиономерного цемента. Пациенту назначен повторный визит через три недели.

Динамика и исходы

При повторном посещении 13.05.2020 г. пациент жалоб не предъявляет. *Объективно*: при осмотре 3.6 зуба временная пломба сохранена, перкуссия безболезненная, пальпация по переходной складке в проекции корня зуба безболезненная.

Проведен второй этап лечения. Под проводниковой анестезией Sol. Ultracaini DS 1,7 ml (1:200 000) (Sanofi-Aventis Deutschland, Германия) проведена изоляция зуба с помощью системы коффердам, удалена временная пломба, проведена медикаментозная обработка 3% раствором гипохлорита натрия мезиально-язычного, мезиально-щечного, дополнительного срединного мезиального и дистального каналов с помощью эндодонтического шприца. Финишная

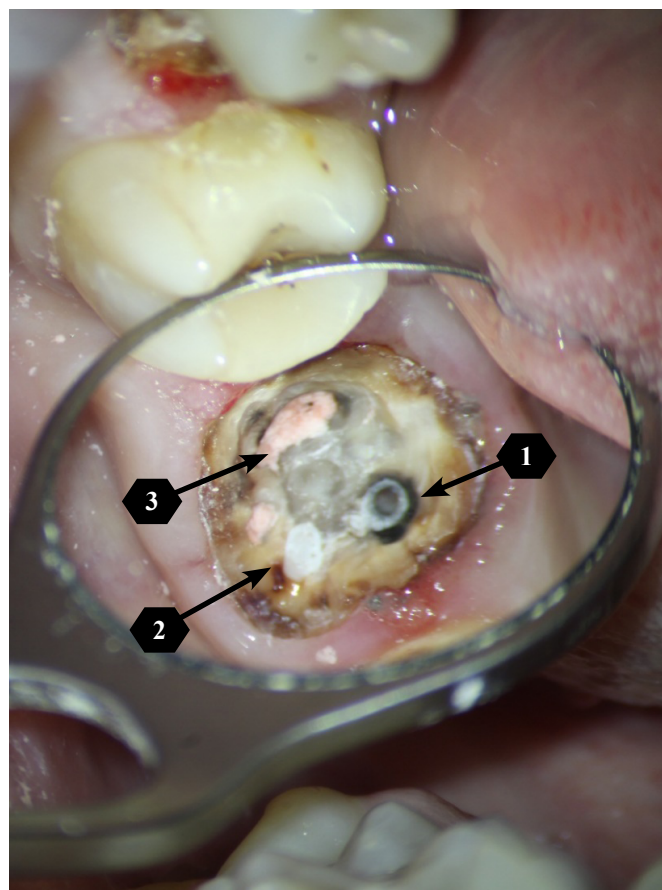


Рис. 11. Обтурированные устья корневых каналов 3.6 зуба пациентки Щ.: 1 — устье мезиально-щечного канала; 2 — устье мезиально-язычного канала; 3 — устье дистального канала

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 11. Patient Tsch.: obturated root canal of 3.6 tooth: 1 — orifice of mesio-buccal canal; 2 — orifice of mesio-lingual canal; 3 — orifice of distal canal

Note: photo taken by the authors.

инструментальная обработка всех корневых каналов проведена эндодонтическим инструментом XP-endo Finisher (FKG, Швейцария) и финишная ирригация 3% раствором гипохлорита натрия с активацией раствора насадкой 25/04 эндоактиватора (EndoActivator, DentsplySirona, Швейцария). Обтурация дистального, мезиально-язычного, мезиально-щечного и дополнительного срединного мезиального каналов с применением гуттаперчи и эпоксидного силера AN Plus (DentsplySirona, Швейцария) (рис. 14).

Выполнена контрольная внутриротовая радиография 3.6 зуба, дистальный, мезиально-язычный, мезиально-щечный и дополнительный срединный мезиальный каналы плотно обтурированы до верхушки на всем протяжении (рис. 15).

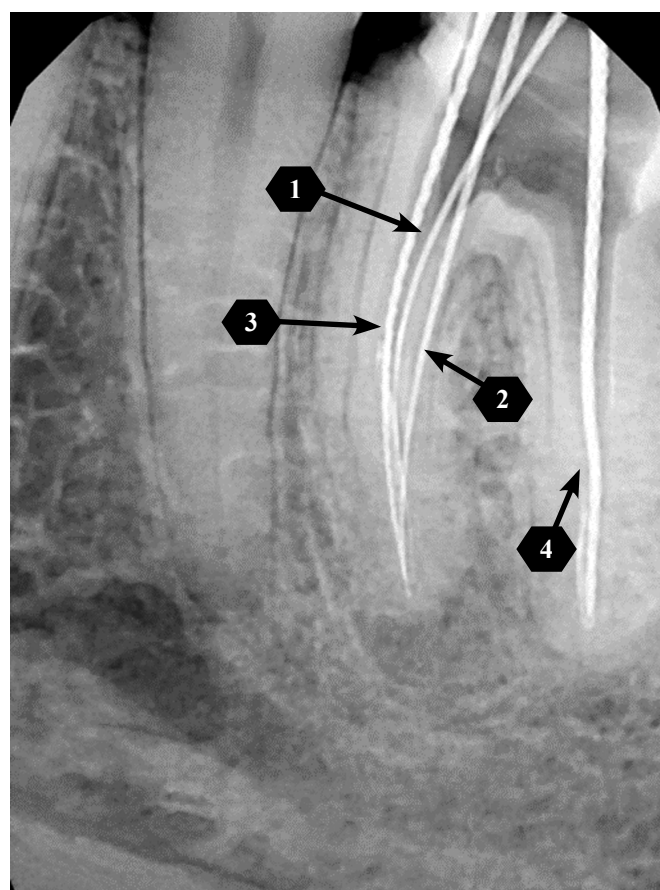


Рис. 12. Внутриротовая радиография 3.6 зуба с введенными в корневые каналы инструментами: 1 — К-файл, введенный в дополнительный срединный мезиальный канал; 2 — К-файл, введенный в мезиально-щечный канал; 3 — Н-файл, введенный в мезиально-язычный канал; 4 — К-файл, введенный в дистальный канал

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея)

Fig. 12. Intraoral radiography of 3.6 tooth with instruments inserted into the root canals: 1 — K-file inserted into the additional middle mesial canal; 2 — K-file inserted into the mesio-buccal canal; 3 — H-file inserted into mesio-lingual canal; K — file inserted into the distal canal

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

Пациентка направлена к врачу стоматологу-ортопеду для проведения ортопедического лечения (рекомендовано изготовление временной коронки на зуб 3.6).

Динамическое наблюдение через 6 месяцев (посещение от 18.11.2020 г.) после проведенного повторного эндодонтического лечения 3.6 зуба: пациентка активных жалоб не предъявляет. Объективно при осмотре 3.6 зуба: временная пластмассовая коронка состоятельная, перкуссия безболезненная, слизистая оболочка переходной складки в проекции корней бледно-розового цвета, при пальпации безболезненная. На внутриротовой радиографии 3.6 зуба определяется восстановление костной ткани в области мезиального корня (рис. 16). С целью сохранения 3.6 зуба как органа и его функции

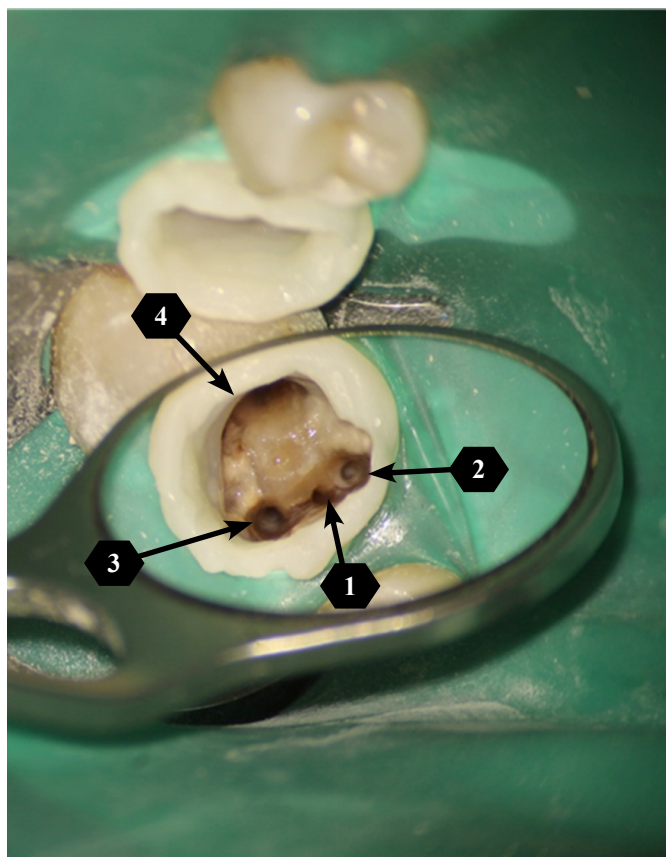


Рис. 13. Корневые каналы после инструментальной и медикаментозной обработки: 1 — дополнительный срединный мезиальный канал; 2 — мезиально-щечный канал; 3 — мезиально-язычный канал; 4 — дистальный канал

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 13. Root canals after instrumental and pharmacological treatment: 1 — additional middle mesial canal; 2 — mesio-buccal canal; 3 — mesio-lingual canal; 4 — distal canal
Note: photo taken by the authors.

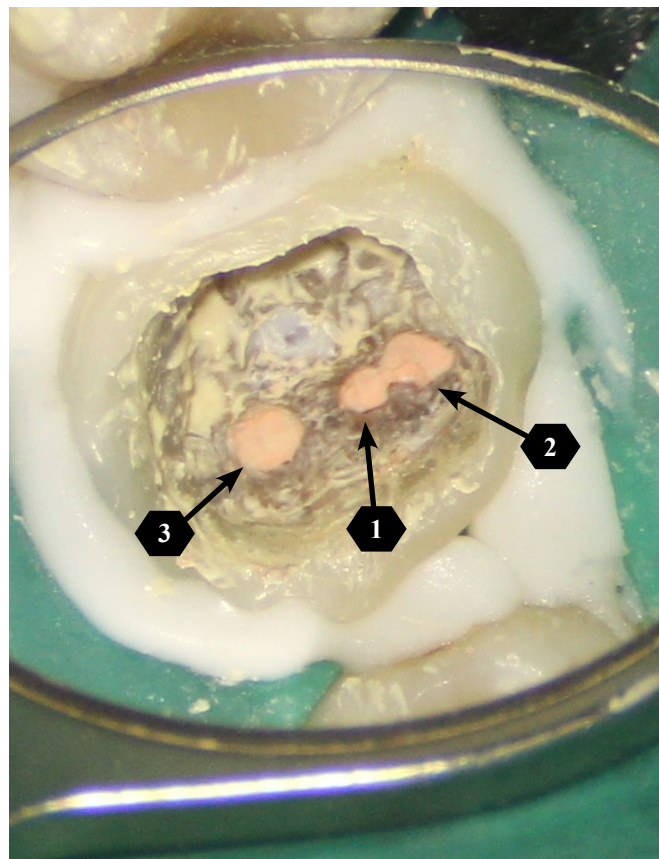


Рис. 14. Обтурация корневых каналов: 1 — дополнительный срединный мезиальный канал; 2 — мезиально-щечный канал; 3 — мезиально-язычный канал

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 14. Root canal obturation: 1 — additional middle mesial canal; 2 — mesio-buccal canal; 3 — mesio-lingual canal
Note: photo taken by the authors.

пациентке рекомендовано изготовление постоянной керамической коронки.

Прогноз

Прогноз для пациента после проведенного лечения благоприятный.

Мнение пациента

Проведенное повторное эндодонтическое лечение 3.6 зуба сохранило зуб как орган и функцию зуба, что позволило улучшить качество жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных результатов при проведении основных и дополнительных методов обследования поставлен окончательный клинический диагноз: K04.5. Хронический апикальный периодонтит 3.6 зуба. При диагностической ревизии дна полости моляров нижней челюсти был обнаружен дополнительный срединный канал в медиально-щечном канале, что позволило обосновать причину развития осложнения после проведенного эн-

додонтического лечения при первичном обращении по поводу пульпита, а повторное эндодонтическое лечение способствовало восстановлению костной структуры в прикорневой области зубов и тем самым сохранило зуб и его функцию, улучшая качество жизни пациентов [2, 3, 16, 17].

Необходимо отметить, что наличие срединного мезиального канала в мезиальном корне нижних моляров — распространенный вариант морфологии сложной корневой системы зуба. Однако сложность его детерминирования на этапе диагностики состоит в том, что на этапе рентгенодиагностики срединный канал не визуализируется ввиду малого размера, а на этапе ревизии полости зуба необходимо достаточное увеличение, что осуществимо при работе на операционном дентальном микроскопе [18–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование операционного дентального микроскопа делает возможной визуализацию микроскопических анатомо-топографических деталей, что позволяет повысить

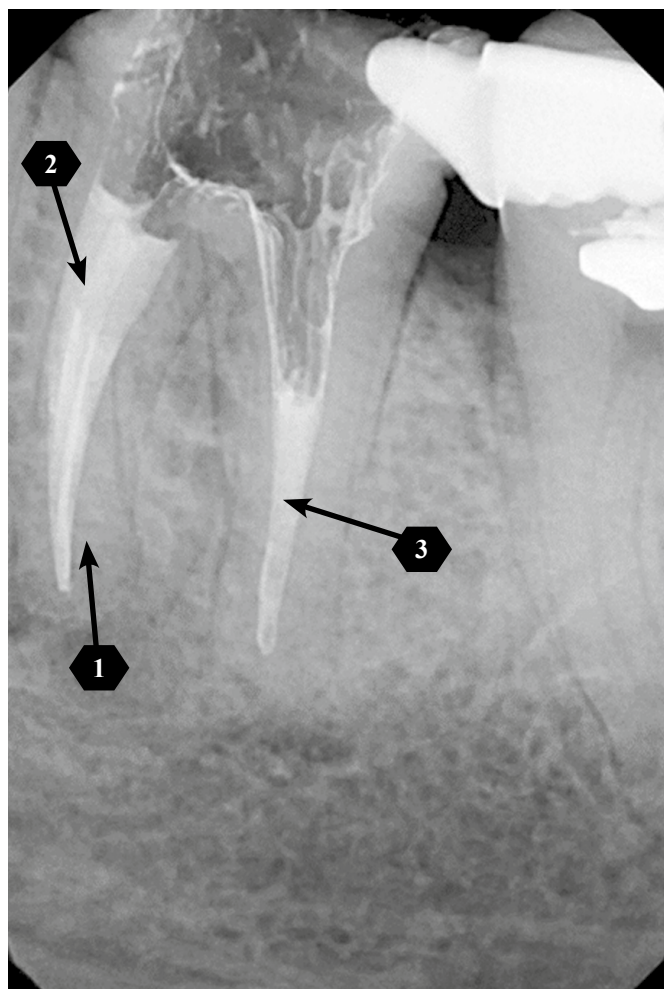


Рис. 15. Внутриротовая радиография 3.6 зуба после пломбирования корневых каналов: 1 — дополнительный срединный мезиальный канал; 2 — мезиально-щечный и мезиально-язычный каналы; 3 — дистальный канал

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея).

Fig. 15. Intraoral radiography of 3.6 teeth after root canal filling: 1 — additional middle mesial canal; 2 — mesio-buccal and mesio-lingual canals; 3 — distal canal

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

эффективность диагностики и лечения хронического апикального периодонтита в молярах нижней челюсти. Применение дентального микроскопа позволяет систематизировать полученные в ходе обследования данные, поставить окончательный клинический диагноз, составить обоснованный персонифицированный план лечения, направленный на выявление дополнительного срединного канала в мезиально-щечном канале моляра нижней челюсти. Диагностика и лечение с применением дентального

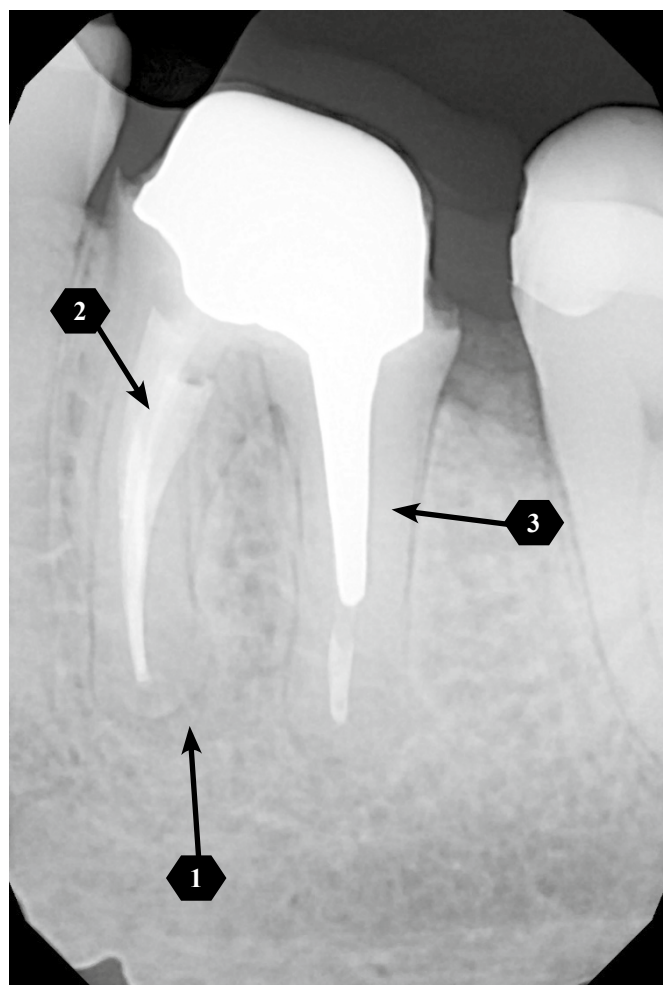


Рис. 16. Внутриротовая радиография 3.6 зуба пациентки Ц. от 18.11.2020 г.: 1 — восстановление структуры костной ткани в области мезиального корня (2); 3 — культевая вкладка в дистальном канале корня

Примечания: фотография выполнена авторами; радиовизиограф EzSensor (VATECH, Южная Корея).

Fig. 16. Patient Tsch.: intraoral radiography of 3.6 teeth dated November 18, 2020: 1 — restoration of the bone tissue structure in the mesial root area (2); 3 — metal core in the distal root canal

Notes: photo taken by the authors; EzSensor visiograph (VATECH South Korea).

операционного микроскопа позволяет врачу-стоматологу добиться высокой точности в определении дополнительного срединного канала для проведения последующей инструментальной обработки, ирригации каналов и obturation. Предлагаемый подход обеспечивает возможность объективной оценки динамики отдаленных результатов эндодонтического лечения, что способствует повышению качества лечения хронического апикального периодонтита у пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Радышевская Т.Н., Линченко И.В. Комплексное лечение деструктивных форм хронического периодонтита. *Научный альманах*. 2016;1–2(15):404–406. <https://doi.org/10.17117/na.2016.01.02.404>
Radyshevskaya TN, Linchenko IV. Complex treatment of chronic destructive periodontitis. *Nauchnyi Al'manakh*. 2016;1–2(15):404–406 (In Russ.). <https://doi.org/10.17117/na.2016.01.02.404>
2. Покровский М.Ю., Алешина О.А., Горячева Т.П. Пропущенный корневого канал как фактор, влияющий на периапикальный статус. *Эндодонтия Today*. 2022;20(4):292–296. <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2022-20-4-292-296>
Pokrovsky MYu, Aleshina OA, Goryacheva TP. Missed canal as a factor affecting the periapical status. *Endodontics Today*. 2022;20(4):292–296 (In Russ.). <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2022-20-4-292-296>
3. Yoon J, Cho BH, Bae J, Choi Y. Anatomical analysis of the resected roots of mandibular first molars after failed non-surgical retreatment. *Restor Dent Endod*. 2018;43(2):e16. <https://doi.org/10.5395/rde.2018.43.e16>
4. Costa FFNP, Pacheco-Yanes J, Siqueira JF Jr, Oliveira ACS, Gazzaneo I, Amorim CA, Santos PHB, Alves FRF. Association between missed canals and apical periodontitis. *Int Endod J*. 2019;52(4):400–406. <https://doi.org/10.1111/iej.13022>
5. Постников М.А., Кудряшов Д.Н., Чигарина С.Е., Головачев А.М. Анатомо-топографическая вариабельность устьев корневых каналов моляров верхней челюсти. *Клиническая стоматология*. 2023;26(2):6–15. https://doi.org/10.37988/1811-153X_2023_2_6
Postnikov MA, Kudryashov DN, Chigarina SE, Golovachev AM. The anatomo-topographic variations of the root canal orifices of the maxillary molars. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023;26(2):6–15 (In Russ.). https://doi.org/10.37988/1811-153X_2023_2_6
6. Li YH, Bao SJ, Yang XW, Tian XM, Wei B, Zheng YL. Symmetry of root anatomy and root canal morphology in maxillary premolars analyzed using cone-beam computed tomography. *Arch Oral Biol*. 2018;94:84–92. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.06.020>
7. Karobari MI, Parveen A, Mirza MB, Makandar SD, Nik Abdul Ghani NR, Noorani TY, Marya A. Root and Root Canal Morphology Classification Systems. *Int J Dent*. 2021;2021:6682189. <https://doi.org/10.1155/2021/6682189>
8. de Lima CO, de Souza LC, Devito KL, do Prado M, Campos CN. Evaluation of root canal morphology of maxillary premolars: a cone-beam computed tomography study. *Aust Endod J*. 2019;45(2):196–201. <https://doi.org/10.1111/aej.12308>
9. Versiani MA, Ordinola-Zapata R, Kelec A, Alcin H, Bramante CM, Pйcora JD, Sousa-Neto MD. Middle mesial canals in mandibular first molars: A micro-CT study in different populations. *Arch Oral Biol*. 2016;61:130–137. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.10.020>
10. Tahmasbi M, Jalali P, Nair MK, Barghan S, Nair UP. Prevalence of middle mesial canals and isthmi in the mesial root of mandibular molars: an in vivo cone-beam computed tomographic study. *J Endod*. 2017;43(7):1080–1083. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2017.02.008>
11. Pertek Hatipoglu F, Mapat G, Hatipoglu I, Taha N, Alfirjani S, Abidin IZ, Lehmann AP, Alkawas MAM, Buchanan GD, Kopbayeva M, Surendar S, Javed MQ, Madfa AA, Donnermeyer D, Krmek SJ, Bhatti UA, Palma PJ, Brochado Martins JF. Assessment of the prevalence of middle mesial canal in mandibular first molar: a multinational cross-sectional study with meta-analysis. *J Endod*. 2023;49(5):549–558. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.02.012>
12. Al-Maswary AA, Almadhoon HW, Elkhateb A, Hamdallah A, Halboub E. The global prevalence of middle mesial canal in mandibular first and second molars assessed by cone beam computed tomography: a systematic review and meta-analysis. *J Endod*. 2023;49(6):638–656. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2023.04.008>
13. Barros-Costa M, Ferreira MD, Costa FF, Freitas DQ. Middle mesial root canals in mandibular molars: prevalence and correlation to anatomical aspects based on CBCT imaging. *Dentomaxillofac Radiol*. 2022;51(8):20220156. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20220156>
14. Wolf TG, Paquй F, Zeller M, Willershausen B, Brisco-Marroquin B. Root canal morphology and configuration of 118 mandibular first molars by means of micro-computed tomography: an ex vivo study. *J Endod*. 2016;42(4):610–614. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2016.01.004>
15. Wang Y, Chen Y, Jing Y, Qiao F, Yin B, Liu J, Zhou J, Chen M, Wu L. Prediction of accessory canals on the apical third of mandibular second molar based on micro-computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol*. 2023;52(2):20220057. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20220057>
16. Соломатина Н.Н., Постников М.А., Трунин Д.А., Чигарина С.Е., Соломатина А.О., Кудряшов Д.Н., Головачев А.М. Воздействие электромагнитных волн на проникновение антисептика в дентин корня зуба в условиях эксперимента. *Эндодонтия Today*. 2022;20(4):282–286. <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2022-20-4-282-286>
Solomatina N.N., Postnikov M.A., Trunin D.A., Chigarina S.E., Solomatina A.O., Kudryashov D.N., Golovachev A.M. Influence of electromagnetic waves on the penetration of an antiseptic in the dentine of the tooth root in experimental conditions. *Endodontics Today*. 2022;20(4):282–286 (In Russ.). <https://doi.org/10.36377/1683-2981-2022-20-4-282-286>
17. Velozo C, Albuquerque D. Microcomputed Tomography studies of the effectiveness of XP-endo shaper in root canal preparation: a review of the literature. *Scientific World Journal*. 2019;2019:3570870. <https://doi.org/10.1155/2019/3570870>
18. Bud M, Jitaru S, Lucaci O, Korkut B, Dumitrascu-Timis L, Ionescu C, Cimpean S, Delean A. The advantages of the dental operative microscope in restorative dentistry. *Med Pharm Rep*. 2021;94(1):22–27. <https://doi.org/10.15386/mpr-1662>
19. Bud MG, Pop OD, Compean S. Benefits of using magnification in dental specialties — a narrative review. *Med Pharm Rep*. 2023;96(3):254–257. <https://doi.org/10.15386/mpr-2556>
20. Mandil OA, Ghoulah KT, Hazzam BM, Alhijji HS, Al Abbas AH, Rehman AK, Doumani M, Mandil AA. Modern versus traditional endodontic access cavity designs. *J Pharm Bioallied Sci*. 2022;14(Suppl 1):S24–S27. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_668_21
21. Liu M, Zhang Y, Sun P, Qiao Y, Pan K. Endodontic treatment of the mandibular first molar with six root canals: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2022;24(6):760. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11696>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Постников Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Головачев Алексей Михайлович — ассистент кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-стоматолог стоматологической клиники общества с ограниченной ответственностью «Дент-Арт».
<https://orcid.org/0009-0005-8616-8211>

Чигарина Светлана Егоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-7008-5981>

Кудряшов Дмитрий Николаевич — ассистент кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0001-6143-357X>

Захарова Ирина Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8067-2541>

Буракшаев Станислав Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mikhail A. Postnikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Alexey M. Golovachev — Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University; dentist, Dent-Art, OOO.

<https://orcid.org/0009-0005-8616-8211>

Svetlana E. Chigarina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7008-5981>

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0987-4367>

Dmitry N. Kudryashov — Assistant, Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6143-357X>

Irina A. Zakharova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8067-2541>

Stanislav A. Burakshaev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0987-4367>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-113-123>

УДК: 616.12-008: 616-053.2



Острый коронарный синдром как современная проблема детской кардиологии. Исходы и прогноз: клинический случай

Н.В. Томчик¹, Т.А. Лашковская¹, А.И. Кизелевич², А.И. Матвейчик³

¹ Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», ул. Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

² Учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», ул. Островского, д. 22, г. Гродно, 230029, Республика Беларусь

³ Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» ул. Болдина, д. 9, г. Гродно, 230030, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Введение. Проблема острого коронарного синдрома широко распространена во взрослой популяции и имеет четкие диагностические критерии. В педиатрической практике данная патология встречается редко и часто сопровождается трудностями в диагностике. **Описание клинического случая.** У юноши 16 лет с отягощенной наследственностью по отцовской линии, гиперхолестеринемией, дислипидемией, избыточной массой тела инфаркт миокарда развился на фоне острого тонзиллита. В дебюте заболевания у подростка были выявлены клинические признаки острой респираторной инфекции и коронароспазма. На электрокардиограмме диагностированы подъем сегмента ST выше изолинии в I, II, III, aVF, V₄–V₆ отведениях и биохимические маркеры некроза миокарда. При эхокардиографии выявлены признаки очагового гипокинеза левого желудочка, наличие вновь выявленной митральной регургитации II степени. По данным чрескожной коронарной ангиографии у подростка не получены признаки стенозирования коронарных артерий. Наряду с общепринятой медикаментозной тактикой лечения острого инфаркта миокарда юноша получал и антибактериальную терапию. Выписан в удовлетворительном состоянии. Спустя 1 год наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда у подростка не выявлено патологических изменений как при стресс-эхокардиографии, так и на электрокардиограмме. Трехлетний катамнез благоприятный. **Заключение.** Представленный клинический случай демонстрирует, насколько индивидуален механизм развития острого коронарного синдрома у детей. Врачам-педиатрам необходимо помнить о возможности развития острого коронарного синдрома на фоне инфекционной патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, маркеры некроза миокарда, диагностика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Томчик Н. В., Лашковская Т. А., Кизелевич А. И., Матвейчик А. И. Острый коронарный синдром как современная проблема детской кардиологии. Исходы и прогноз: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023; 30(5): 113–123. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-113-123>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от законных представителей (родителей) пациента получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 03.01.2023 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ: Н. В. Томчик, Т. А. Лашковская, А. И. Кизелевич, А. И. Матвейчик — разработка концепции и дизайна исследования; Т. А. Лашковская, А. И. Кизелевич — проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных; Н. В. Томчик, А. И. Матвейчик — обзор литературы; Н. В. Томчик — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Т. А. Лашковская, А. И. Кизелевич, А. И. Матвейчик — 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:** Томчик Наталья Валентиновна; e-mail: nv.tomchik@gmail.com; ул. Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

Получена: 16.01.2023 / Получена после доработки: 23.07.2023 / Принята к публикации: 08.09.2023

Acute coronary syndrome as a current issue of pediatric cardiology. Outcomes and prognosis: Clinical case

Natal'ya V. Tomchik¹, Tat'yana A. Lashkovskaya¹, Alitsiya I. Kizilevich², Aliaksandr I. Matveichyk³

¹Grodno State Medical University, Gorkogo str., 80, Grodno, 230009, Republic of Belarus

²Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Ostrovskogo str., 22, Grodno, 230029, Republic of Belarus

³Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Boldina str., 9, Grodno, 230030, Republic of Belarus

ABSTRACT

Background. Acute coronary syndrome is widespread in the adult population and has clear diagnostic criteria. In pediatric practice, this pathology is rare, and often implies difficulties in diagnosis. **Case description.** A 16-year-old male with negative paternal history, hypercholesterolemia, dyslipidemia, and excessive body weight developed myocardial infarction on the background of acute tonsillitis. In the onset of the disease, the adolescent demonstrated clinical signs of acute respiratory infection and coronary spasm. Electrocardiogram revealed ST segment elevation above the baseline in leads I, II, III, aVF, V₄–V₆ and biochemical markers of myocardial necrosis. Echocardiography revealed signs of focal hypokinesia of the left ventricle, newly detected degree 2 mitral regurgitation. Percutaneous coronary angiography revealed no signs of coronary artery stenosis. The patient received conventional medical treatment of acute myocardial infarction as well as antibacterial therapy. He was discharged in satisfactory condition. After 1 year of follow-up after the myocardial infarction the patient showed no pathologic changes both on stress-echocardiography and electrocardiogram. Three-year catamnesis appeared to be favorable. **Conclusion.** The presented clinical case demonstrates the individual mechanism of acute coronary syndrome development in children. Pediatricians should be aware of the risk of developing acute coronary syndrome against the background of infectious pathology.

Keywords: children, acute coronary syndrome, myocardial infarction, markers of myocardial necrosis, diagnosis

For citation: Tomchik N.V., Lashkovskaya T.A., Kizelevich A.I., Matveichyk A.I. Acute Coronary Syndrome as a current issue of pediatric cardiology. outcomes and prognosis: Clinical case. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023; 30(5): 113–123. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-5-113-123>

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

INFORMED CONSENT: Written informed voluntary consent was received from the legal representatives of the patient (parents) for the publication of a description of the clinical case and the publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (the date of signing — 03.01.2023).

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: Tomchik N.V., Lashkovskaya T.A., Kizelevich A.I., Matveichyk A.I. — concept statement and contribution to the scientific layout; Lashkovskaya T.A., Kizelevich A.I. — research, analysis and interpretation of the results; Tomchik N.V., Matveichyk A.I. — literature review; Tomchik N.V. — drafting the manuscript and preparing its final version; Lashkovskaya T.A., Kizelevich A.I., Matveichyk A.I. — critical review of the manuscript with introduction of valuable intellectual content. All authors approved the final version of the paper before publication and assumed 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:** Natal'ya V. Tomchik; e-mail: nv.tomchik@gmail.com; Gorkogo str., 80, Grodno, 230029, Republic of Belarus

Received: 16.01.2023 / **Revised:** 23.07.2023 / **Accepted:** 08.09.2023

ВВЕДЕНИЕ

Острый коронарный синдром (ОКС) представляет собой группу клинических признаков, связанных с острой коронарной ишемией, обусловленной внезапным снижением или прекращением кровотока в коронарных сосудах, питающих сердце, по разным причинам [1, 2]. Ежегодно во всем мире ОКС диагностируется более чем у 7 миллионов человек [2, 3]. Спазм коронарных артерий (КА) и ишемия миокарда наблюдаются на ранней стадии окклюзии. Если соответствующая КА не может быть реваскуляризирована, то развивается инфаркт миокарда (ИМ).

К сожалению, эта проблема «молодеет» с каждым годом. По данным литературы распространенность ишемии миокарда в популяции детей четко не установлена, существует мнение, что ее частота составляет 4,48 % [2, 4]. Нередко диагноз устанавливают при аутопсии [2]. Понятие ОКС чаще встречается у взрослых пациентов [4], и ассоциировано с ишемической болезнью сердца. Рас-

пространенность этой патологии среди лиц молодого возраста увеличивается [4, 5], однако фенотипические характеристики, причины и клинические исходы в этой группе малочисленны. Развитие ОКС у детей до недавнего времени считали казуистическими случаями [4, 6, 7].

ОКС клинически проявляется ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST, развитием нестабильной стенокардии или внезапной сердечной смертью [1].

Если у взрослых основной причиной ОКС является атеросклеротическое поражение КА, то у детей этот этиологический фактор по частоте занимает последнюю позицию. Первое место в структуре причин ОКС в педиатрической практике занимают заболевания КА — аномалии их развития и коронариты [2], около 13 % — это воспалительные заболевания миокарда [2, 4].

Острые коронариты могут встречаться при различных инфекционных заболеваниях (грипп, стафилококковый тонзиллофарингит, тифы и др.). В исследованиях J. C. Kwong

с соавторами (2018) продемонстрирована связь между острым ИМ и некоторыми респираторными инфекциями (грипп, РС-вирус и др.) [1]. Независимо от этиологии клинические проявления коронарита характеризуются острой коронарной недостаточностью вплоть до развития ИМ. Миокардиты у детей, имитирующие картину ОКС, — достаточно редкая патология в педиатрической практике. Однако пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои коррективы. Доказано, что изменения, обусловленные вирусом SARS-CoV-2 (альтерация эндотелия, нарушения свертывающей системы, гемодинамические изменения сосуда), предрасполагают к ОКС. По мнению E. Cinteza и соавт. (2022), наибольший риск ОКС у детей связан с гигантскими аневризмами (более 8 мм в диаметре), распространенность которых составляет 0,16% [5]. Ретроспективным наблюдением в Ухане (Хубэй, Китай, 2020) на электрокардиограмме 7% пациентов из 138 лиц с коронавирусной инфекцией установлены подъем сегмента ST или инверсия зубца T. Другой метаанализ с участием 1527 пациентов с COVID-19 показал, что у 8% пациентов было диагностировано острое повреждение миокарда [8]. Риск ОКС у детей составляет 2,6% в первые 30 дней от начала вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [5]. Таким образом, описанные случаи доказывают связь инфекции COVID-19 с повреждением сердца и ОКС.

К аномалиям КА относят широкий круг врожденных нарушений отхождения, расположения и их структуры. Данные аномалии чаще всего являются находкой при проведении коронарной ангиографии (КАГ) (0,5–4,5%) или аутопсии (15–85%). Частота различных типов аномалий КА составляет 1,1 на 1000 случаев врожденных пороков сердца. Эта патология может быть причиной коронарной недостаточности, вплоть до летального исхода, на аутопсии проявляться распространенными некротическими и рубцовыми изменениями миокарда [4, 8]. Наиболее частой врожденной патологией коронарных сосудов является аномальное отхождение левой КА от легочной артерии (синдром Bland—White—Garland).

Ранее нами был описан случай ОКС [8] с летальным исходом, который имел неспецифические клинические проявления, протекавшие под маской патологии пищеварительной системы, у недоношенной девочки, родившейся с экстремально низкой массой тела и имевшей аномалию КА. Диагностические трудности, испытываемые неонатологами и детскими кардиологами, носили объективный характер и были обусловлены особенностями физического развития ребенка, недоношенностью, неспецифичностью клинических проявлений. Особенности строения коронарных сосудов у младенца были заподозрены при жизни, однако диагностированы только патолого-анатомически. В данном клиническом случае прогноз зависел от развития коллатералей, анатомического типа кровоснабжения сердца новорожденного и своевременной хирургической коррекции.

По литературным данным, у значительной части пациентов при аномальном отхождении КА заболевание манифестирует на 2–3-м месяце жизни и может проявляться

одышкой, тахикардией, вялостью, бледностью, повышенной потливостью и срыгиванием [6]. В большинстве случаев сложно распознать начальные признаки болезни, т. к. порой ангинозный приступ у детей грудного возраста ошибочно принимается за кишечную колику [2, 4, 8].

В настоящее время существует еще несколько проблем диагностики ОКС у детей. Во-первых, в процессе роста и развития ребенка в детском сердце происходят анатомо-физиологические перестройки, что находит отражение на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде ST-T изменений, а значит затрудняет диагностику ишемии. Во-вторых, большинство детских стационаров по разным причинам не имеют возможности выполнять КАГ, что, в свою очередь, порождает затягивание сроков постановки диагноза и тем самым позднюю терапию. В-третьих, сегодня педиатры не готовы диагностировать в своей практике патологию, прерогативную для взрослого населения.

В большинстве случаев у старших детей клинические признаки ИМ проявляются типичным ангинозным приступом, редко течение болезни протекает без болевого синдрома. В отдельных случаях в клинической картине у детей возможно развитие кардиогенного шока. При осмотре, как правило, отмечаются бледность кожных покровов, цианоз, похолодание конечностей, потливость, тахипноэ или диспноэ, артериальная гипотензия. У некоторых детей могут выявляться признаки дисфункции желудочно-кишечного тракта, имеющие рефлекторное происхождение. Основными критериями диагностики острого ИМ как у взрослых, так и у детей являются типичные ЭКГ-паттерны [4, 8], биохимические маркеры некроза миокарда [8, 9], изменения, установленные с помощью методов визуализации (эхокардиографии (эхоКГ) и др.) [10] и патолого-анатомически. Течение ИМ может осложняться возникновением различного спектра аритмий, тромбоэмболиями, развитием острой и формированием хронической аневризмы сердца.

Нами проанализирован клинический случай острого ИМ, манифестировавший у юноши 16 лет на фоне острого тонзиллита, с благоприятным исходом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Информация о пациенте

Юноша С., 16 лет, доставлен в учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» 13.07.2020 г. бригадой скорой помощи в тяжелом состоянии, в ясном сознании с жалобами на интенсивную сжимающую боль в области сердца с иррадиацией в левую руку, область шеи слева, появившуюся спустя 2 дня от начала болезни на фоне лихорадки, болей в горле при глотании.

Анамнез заболевания: юноша заболел накануне остро, с повышения температуры тела до 40,5 °С, с появления боли в горле, болезненности при глотании. Назначения врача-педиатра не выполнял.

Анамнез жизни: ребенок от I беременности, I срочных родов с массой тела 3200 г, длиной 52 см. От сверстников в физическом и нервно-психическом развитии не отставал.

Со слов матери установлено, что юноша привит по возрасту, редко болел респираторными инфекциями.

Аллергологический анамнез: мама отмечала появление сыпи на прием антибиотиков группы пенициллинов.

Наследственный анамнез: со слов матери подросток имел отягощенную наследственность по отцовской линии: у папы и бабушки — артериальная гипертензия.

Физикальная диагностика

Ребенок гиперстенического телосложения, ИМТ 26 (масса тела — 90 кг, рост — 186 см), Z-score 1,50 (программа «Anthro plus»).

Подросток в сознании, ориентирован и контактен. Лихорадит. Кожные покровы чистые, влажные. Дыхание через нос свободное. Зев: яркая гиперемия небных дужек, на миндалинах — гнойный налет, легко снимаемый шпатель. Язык чистый, влажный. Менингеальных симптомов нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания 18 в минуту. Границы сердца перкуторно не расширены, тоны сердца громкие, ритмичные, шумы не выслушивались, частота сердечных сокращений (ЧСС) 84 в минуту. Артериальное давление (АД) 118/75 мм рт. ст. Живот мягкий, не вздут, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не пальпировались. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

Предварительный диагноз

Предварительный диагноз: Острый тонзиллит. Острый коронарный синдром. Сердечная недостаточность I степени.

Временная шкала

Хронология развития болезни у юноши С. представлена на рисунке 1.

Диагностические процедуры (выполнены в учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в условиях приемного отделения)

Лабораторные исследования (референсные значения указаны в скобках)

Общий анализ крови: выявлен лейкоцитоз $14,4 \times 10^9/\text{л}$ ($(4-9) \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 35 мм/час (1–10 мм/час).

Общий анализ мочи: Моча светло-желтого цвета. Все показатели в пределах нормальных значений.

Биохимический анализ крови: зарегистрировано повышение креатинфосфокиназы (КФК) — 2154 ед/л (38–174 ед/л); креатинфосфокиназа МВ (КФК-МВ) — 262 ед/л (0–25 ед/л); лактатдегидрогеназы — 1048 ед/л (207–414 ед/л); аспартатаминотрансферазы — 173 ед/л (0–40 ед/л); аланинаминотрансферазы — 56 ед/л (0–41 ед/л); тропонина I (TNIhs) — 37583 нг/л (0–20 нг/л); С-реактивный белок (СРБ) — 117,7 мг/л (0–5,0 мг/л).

Липидограмма: выявлены гиперхолестеринемия (холестерин — 5,61 ммоль/л (3,1–5,2 ммоль/л)); дислипидемия (липопротеины высокой плотности (ЛПВП) — 0,72 ммоль/л ($\geq 1,56$ ммоль/л)); липопротеины низкой плотности (ЛПНП) — 3,99 ммоль/л ($\leq 2,59$ ммоль/л); коэффициент атерогенности — 6,79 усл. ед. (2–3 усл. ед.); триглицериды — 1,80 ммоль/л (0,2–1,7 ммоль/л); липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) — 0,82 ммоль/л ($\geq 1,56$ ммоль/л)).

Гемостазиограмма: отмечалось укорочение активированного частичного тромбопластинового времени —



Рис. 1. Хронология развития болезни у подростка С.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращения: ГУ РКБМР — Государственное учреждение «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации»; ОКС — острый коронарный синдром; УЗ ГОДКБ — Учреждение здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница»; УЗ ГОККЦ — Учреждение здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр»; КАГ — чрескожная коронарография.

Fig. 1. Patient S.: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviations: ГУ РКБМР — Republican Clinical Hospital of Medical Rehabilitation; ОКС — acute coronary syndrome; УЗ ГОДКБ — Grodno Regional Children's Clinical Hospital; УЗ ГОККЦ — Grodno Regional Clinical Cardiology Center; КАГ — percutaneous coronary angiography.

23,1 с (26,8–36,3 с); повышение уровня D-димера 1085 нг/мл (0–500 нг/мл); фибриногена 6,5 г/л (1,5–3,5 г/л).

Иммуноферментный анализ: антитела к SARS-CoV-2 не выявлены.

Инструментальные исследования

Электрокардиограмма

В приемном отделении по *cito* зарегистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), на которой в отведениях II, III, aVF, V₄–V₆ имели место умеренно выраженная элевация сегмента ST (рис. 2 А–Г), снижение вольтажа комплекса QRS в стандартных отведениях (рис. 2 А), признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса (рис. 2 Б, В).

Трансторакальная эхокардиография (эхоКГ)

При проведении трансторакальной ЭхоКГ не установлено увеличения размеров камер сердца, верифицирована регургитация на митральном клапане (МК) II степени и трикуспидальном клапане (ТК) II степени. Фракция выброса (ФВ) составила 41,8 %.

Клинический диагноз

С учетом полученных клинических, лабораторных и инструментальных данных выставлен диагноз: острый инфаркт миокарда заднебоковой стенки левого желудочка (ЛЖ) 2-го типа. Недостаточность митрального клапана I степени, недостаточность трикуспидального клапана

II степени. Сердечная недостаточность I степени, функциональный класс II. Острый тонзиллит.

Дифференциальная диагностика

В круг дифференциального диагноза были включены острый миокардит и медиастенит. В клинической картине этих заболеваний доминируют выраженный болевой синдром в области грудной клетки и признаки интоксикации. Однако при медиастените у ребенка может наблюдаться не только боль в груди, но и дискомфорт при акте глотания, осиплость голоса, в анамнезе — иметься указания на травмы грудной клетки, хирургические или эндоскопические вмешательства на органах средостения, инородное тело пищевода. При осмотре таких детей можно увидеть отек верхней половины туловища, шеи и лица с расширением и напряжением поверхностных вен, цианозом кожи. Выраженный интоксикационный синдром при остром медиастените может сопровождаться тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

При миокардите дети жалуются не только на кардиалгии, но и на миалгии, артралгии. Эти симптомы могут сопровождаться также лихорадкой, слабостью, утомляемостью различной интенсивности. При осмотре иногда есть признаки сердечной недостаточности, аритмии.

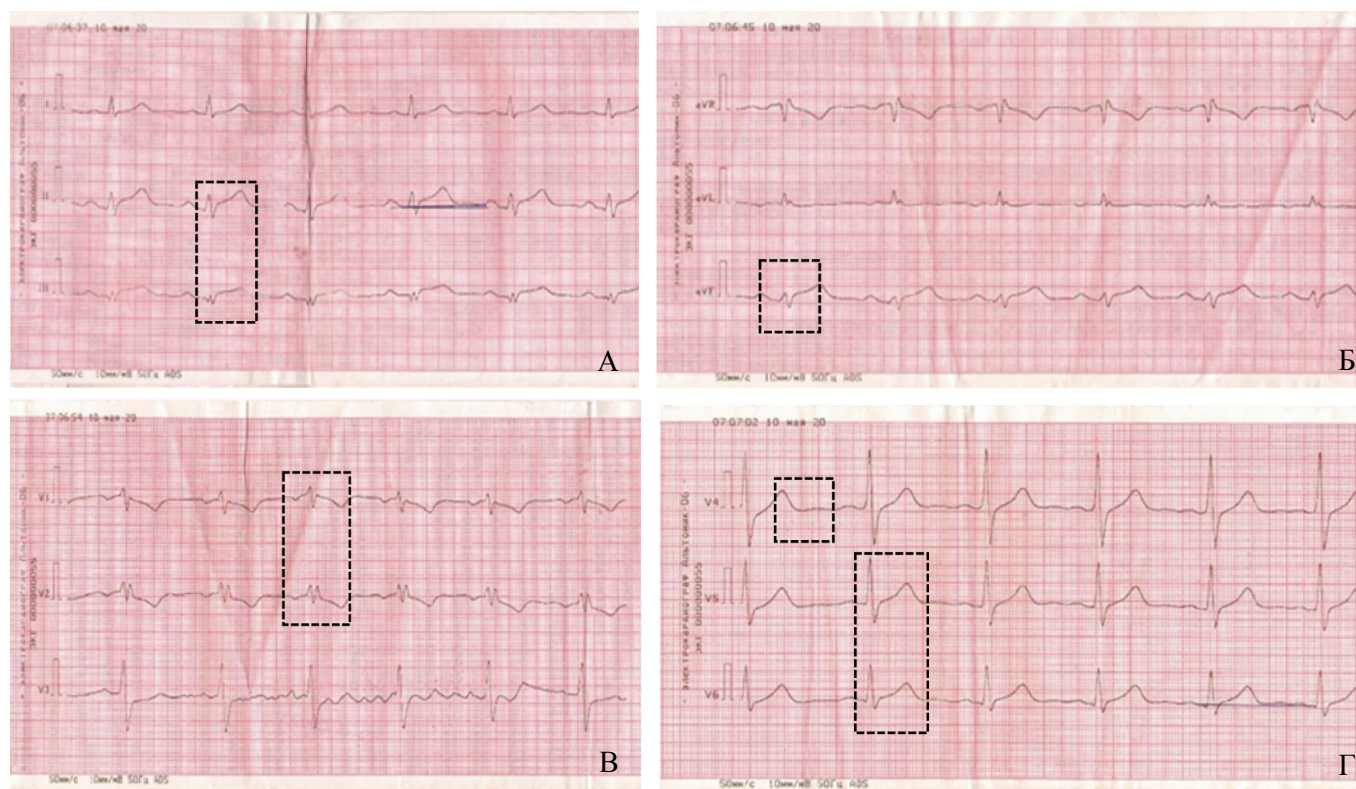


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента С. в первые 4 часа ангинозного приступа: А — стандартные I, II, III отведения (обозначено фигурой); Б — усиленные от конечностей aVR, aVL, aVF отведения (обозначено фигурой); В — грудные V₁–V₃ отведения (обозначено фигурой); Г — грудные V₄–V₆ отведения (обозначено фигурами)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. Patient S.: electrocardiogram in the first 4 hours of angina attack: А — standard leads I, II, III (indicated by the rectangle); Б — augment limb leads aVR, aVL, aVF (indicated by the rectangle); В — precordial leads V₁–V₃ (indicated by the rectangle); Г — precordial leads V₄–V₆ (indicated by the rectangles)

Note: photos taken by the authors.

При лабораторном обследовании как для миокардита, так и медиастенита характерны признаки воспаления, повышения уровня острофазовых белков, однако гиперхолестеринемия, дислипидемия не патогномоничны для этих заболеваний. Ключевую роль в диагностическом поиске играют инструментальные методы. Так, при рентгенографии органов грудной клетки при остром медиастените наблюдается расширение органов средостения, при компьютерной томографии — признаки повреждения пищевода или трахеи, несостоятельность швов после оперативных вмешательств и т. д. При миокардите, как и при ОКС, на электрокардиограмме могут быть различные аритмии, нарушения процесса реполяризации. При ультразвуковом и магнитно-резонансном исследованиях сердца — признаки очагового или диффузного поражения миокарда. Безусловно, наличие признаков интоксикации (лихорадка, слабость), боли в горле наряду с выраженной кардиалгией затрудняли в нашем случае диагностический поиск. Важное значение для постановки диагноза имела чрескожная коронарография.

Медицинские вмешательства

В качестве неотложных мероприятий в приемном отделении введены 1,0 мл 1 % морфина, цефотаксим 1,0 г, налажена инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объеме 500 мл в соотношении 1:1.

Динамика и исходы

Ввиду тяжелого состояния пациента юноша был госпитализирован в отделение интенсивной терапии учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Для уточнения диагноза выполнена чрескожная коронарография (КАГ). По данным чрескожной КАГ не получены признаки окклюзионной патологии и гемодинамических стенозов в коронарных артериях; тип кровоснабжения — правый.

С первых суток юноша получал медикаментозное лечение: антиагреганты (ацетилсалициловая кислота 75 мг в сутки, клопидогрел 75 мг в сутки), антикоагулянты (эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки), гастропротекторы (лансопризол), β -блокаторы (карведилол 3,125 мг в сутки), ингибиторы-АПФ (рамиприл 1,25 мг в сутки), антибиотикотерапию (цефотаксим 1,0 г внутривенно 3 раза в сутки 10 дней), спиронолактон, местное орошение задней стенки глотки 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата, инфузионную терапию. Учитывая повышение референсных значений таких показателей, как аспартатаминотрансфераза — 173 ед/л (0–40) и аланинаминотрансфераза 56 ед/л (0–41), консилиумом решено было воздержаться от назначения подростку статинов.

В связи со стабилизацией состояния пациента и его гемодинамических параметров на 5-е сутки болезни в среднетяжелом состоянии без признаков острого коронарного синдрома подросток переведен в соматическое отделение учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», где была продолжена вышеперечисленная медикаментозная терапия. Учитывая, что на 7-е сутки болезни у юноши на-

блюдались улучшение общего самочувствия и аппетита, нормализация температуры тела, прекращено внутривенно капельное введение глюкозо-солевых растворов. На 8 сутки в связи с положительной динамикой воспалительных изменений в миндалинах по рекомендации врача оториноларинголога было отменено местное орошение задней стенки глотки 0,05 % раствором хлоргексидина биглюконата. Учитывая нормализацию параметров в периферической крови, купирование симптоматики острого тонзиллита на 10 сутки закончена антибактериальная терапия цефатоксимом.

За время нахождения в стационаре юноше проводился ежедневный контроль ЭКГ, где было установлено, что водителем ритма являлся синусовый узел, нормосистолия, выявлены динамические изменения, характерные для острого инфаркта миокарда заднебоковой области левого желудочка.

Установлено, что на 4-е сутки болезни сохранялись elevация сегмента ST во II, III, aVF отведениях вместе со снижением вольтажа комплекса QRS (рис. 3 А–В). В III отведении желудочковый комплекс имел вид rS с расширением зубца S свыше 40 мс, в отведении aVR регистрировались глубокие зубцы Q и T.

К 7-м суткам болезни отмечались депрессия ST и появление отрицательного зубца T в I, II, III, aVF, V_4 – V_6 отведениях на фоне снижения вольтажа желудочкового комплекса. В отведении aVR желудочковый комплекс имел форму qR, наблюдалась положительная динамика в отношении глубины зубца Q в этом отведении по сравнению с предыдущей ЭКГ (рис. 4 А, Б).

К 16-м суткам от начала ангинозного приступа вместе со снижением вольтажа комплекса QRS регистрировались признаки нарушения процессов реполяризации, характерные для динамики ИМ: уплощение зубца T в стандартных и усиленных отведениях от конечностей и появление двухфазных T в отведениях V_5 – V_6 (рис. 5 А, Б).

Осуществлялся динамический мониторинг основных параметров эхоКГ (табл. 1).

Исследование проводили трансторакально в М- и В-режимах; в условиях импульсно-волнового и непрерывно-волнового доплера, стандартного цветового доплеровского картирования.

Средноточные колебания АД соответствовали нормальному распределению для данного пола, возраста и роста, суточный индекс систолического АД был равен 14,1 %; диастолического 12,9 %; индекс времени день/ночь для систолического АД составил 0,3/0 %; для диастолического АД 0,1/0 %.

Юноше регулярно проводился лабораторный мониторинг уровня тропонина I (TNIs), BNP в 1–13-е сутки болезни (табл. 2).

За все время наблюдения за ребенком установлено, что высокий уровень кардиоспецифических ферментов, острофазовых белков сохранялся до 10 дня болезни, и только к 14-м суткам эти показатели соответствовали референсным значениям. Показатели гемостазиограммы нормализовались к 9-м суткам заболевания.

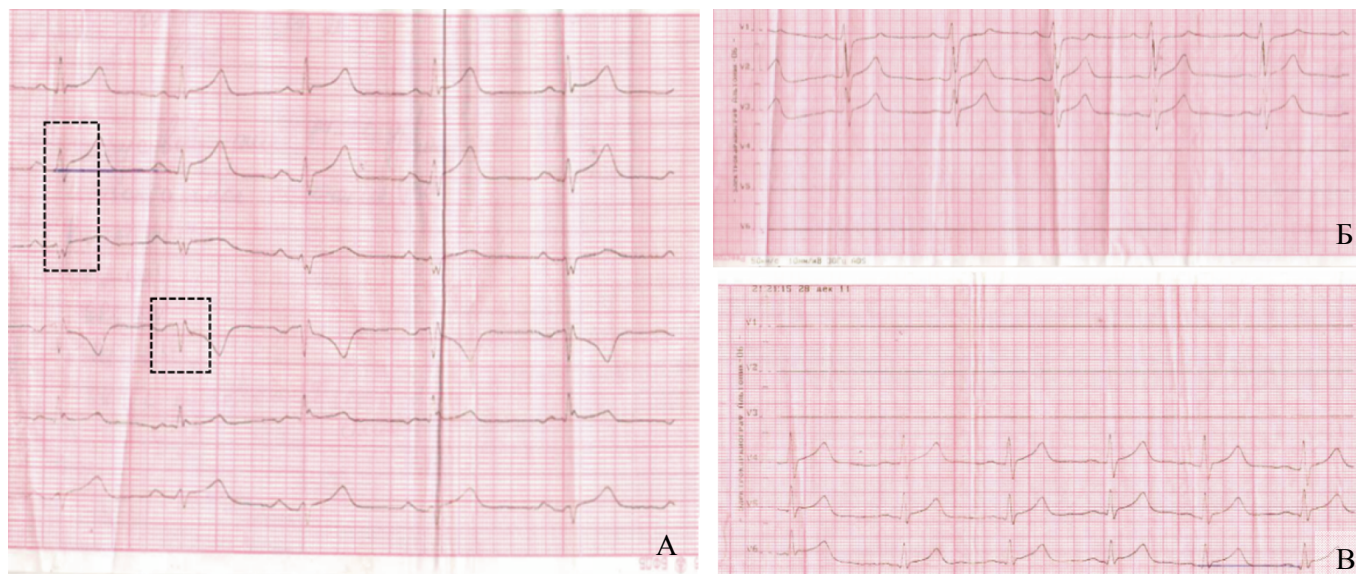


Рис. 3. Динамический мониторинг параметров электрокардиографии пациента С., 4-е сутки болезни (контрольный милливольт 10 мм, скорость 50 мм/с) (изменения обозначены фигурами): А — стандартные и усиленные отведения от конечностей; Б — правые грудные отведения; В — левые грудные отведения

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 3. Patient S.: dynamic monitoring of electrocardiography parameters, day 4 of disease (control millivolt 10 mm, velocity 50 mm/s), changes are indicated by the rectangles: А — standard and augment limb leads; Б — right precordial leads; В — left precordial leads

Note: photos taken by the authors.

С целью физической и психосоциальной реабилитации на 21-е сутки лечения юноша в удовлетворительном состоянии был направлен в государственное учреждение «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации» (Минский район, д. Аксаковщина).

На фоне проводимой терапии отмечена стойкая положительная динамика, улучшение общего состояния. Подросток был выписан под наблюдение участкового педиатра, кардиолога по месту жительства с рекомендациями: продолжить медикаментозное лечение (клопидогрел 75 мг, метопролол 25 мг в сутки, рамиприл 1,25 мг в сутки, омега 1000 МЕ в сутки), ступенчато и дозированно повышать физическую нагрузку.

Через 1 год (21.07.22) после перенесенного острого ИМ юноше выполнена стресс-эхоКГ, на которой не установлено патологических изменений. Спустя 3 года после острого коронарного события амплитудные характеристики ЭКГ соответствовали референсным значениям, не выявлены нарушения процессов реполяризации (рис. 6).

В настоящее время (3 года наблюдения) юноша чувствует себя хорошо, удовлетворительно переносит физические нагрузки. Наблюдается кардиологом по месту жительства.

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный. Подростку необходимо соблюдать принципы здорового образа жизни, диспансерно наблюдаться у кардиолога по месту жительства, проводить контроль лабораторных, электро- и эхокардиографических показателей, получать поддерживающую терапию.

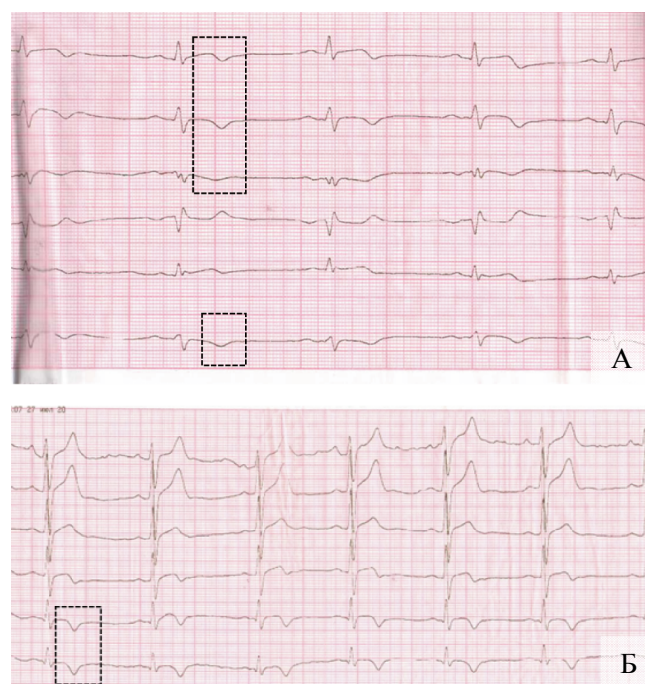


Рис. 4. Динамический мониторинг параметров электрокардиографии пациента С., 7-е сутки болезни (контрольный милливольт 10 мм, скорость 50 мм/с) (изменения обозначены фигурами): А — стандартные и усиленные отведения от конечностей; Б — грудные отведения

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 4. Patient S.: dynamic monitoring of electrocardiography parameters, day 7 of disease (control millivolt 10 mm, velocity 50 mm/s), changes are indicated by the rectangles: А — standard and augment limb leads; Б — precordial leads

Note: photos taken by the authors.

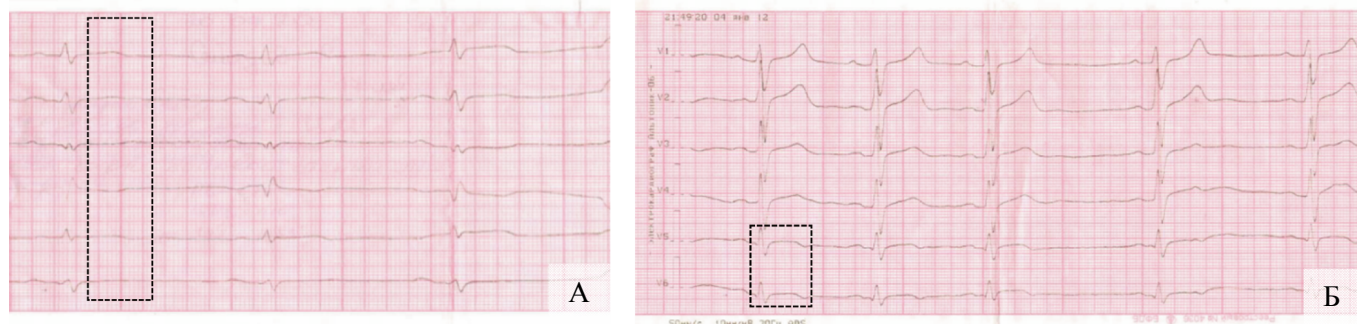


Рис. 5. Динамический мониторинг параметров электрокардиографии пациента С., 16-е сутки болезни (контрольный милливольт 10 мм, скорость 50 мм/с) (изменения обозначены фигурами): А — стандартные и усиленные отведения от конечностей; Б — грудные отведения.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 5. Patient S.: dynamic monitoring of electrocardiography parameters, day 16 of disease (control millivolt 10 mm, velocity 50 mm/s), changes are indicated by the rectangles: А — standard and augment limb leads; Б — precordial leads

Note: photos taken by the authors.

Таблица 1. Мониторинг основных параметров трансторакальной эхоКГ в течение 20 суток от начала ангинозного приступа

Table 1. Monitoring of the main parameters of transthoracic echocardiography within 20 days from the angina attack onset

Параметры	2-е сутки	3-сутки	4-е сутки	20-е сутки
ФВ, %	47	51	51	67
КДОЛЖ, М-режим, мл	93	64	63	40
КДОЛЖ, В-режим, мл	93	49	51	32
КСОЛЖ, М-режим, мл	84	66	63	49
КСОЛЖ, В-режим, мл	72	47	53	40
ТЗСЛЖ систола, мм	14	17	13	11
ТЗСЛЖ диастола, мм	11	13	12	10
Состояние клапанного аппарата	МР II ст., ТР I–II ст.	МР II ст., ТР II ст.	МР I ст., ТР I ст.	Без патологии
ЭхоКГ-заключение	Расширение полости ЛЖ. Очаговый гипокинез миокарда ЛЖ. Снижение систолической функции миокарда ЛЖ	Гипертрофия миокарда ЛЖ. Очаговый гипокинез миокарда ЛЖ. Снижение систолической функции миокарда ЛЖ.	Гипертрофия миокарда ЛЖ.	Камеры сердца не расширены. Сократимость не нарушена

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращения: КДОЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ — конечно-систолический объем левого желудочка; ЛЖ — левый желудочек; МР — митральная регургитация; ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка; ТР — трикуспидальная регургитация; ФВ — фракция выброса; ЭхоКГ — эхокардиография.

Notes: table compiled by the authors. Abbreviations: КДОЛЖ — left ventricular end diastolic volume; КСОЛЖ — left ventricular end-systolic volume; ЛЖ — left ventricle; МР — mitral regurgitation; ТЗСЛЖ — left ventricular posterior wall thickness; ТР — tricuspid regurgitation; ФВ — ejection fraction; эхоКГ — echocardiography

Таблица 2. Динамика уровня тропонина I (TNIhs), BNP в 1–13-е сутки болезни
Table 2. Dynamics of troponin I (TNIhs), BNP, days 1–13 of the disease

Показатель	Нормативные значения	1-е сутки		2-е сутки	4-е сутки	13-е сутки
		Первые 5 часов ангинозного приступа	Первые 8 часов ангинозного приступа			
Тропонин I (TNIhs), нг/л	0–19	40 000	37 583	40 000	18 972	26
BNP, пг/мл	0–125	1014	-	938	-	84

Примечание: таблица выполнена авторами. Сокращение: BNP — мозговой натрийуретический пептид.
Notes: table compiled by the authors. Abbreviation: BNP — brain natriuretic peptide

ОБСУЖДЕНИЕ

Продemonстрированный клинический случай показывает манифестацию острого ИМ у юноши на фоне острого тонзиллита, который, возможно, стал причиной острого коронарита и, как следствие, развития ОКС. По-видимому, определенный вклад в развитие патологии у подростка внесли такие факторы риска, как гиперхолестеринемия, дислипидемия, избыточная масса тела, отягощенная наследственность. По мнению Е. В. Константиновой (2017), среди лиц молодого возраста, перенесших ИМ, чаще преобладают мужчины, страдающие ожирением и/или имеющие ту или иную форму дислипидемии, что, по мнению автора, является факторами риска раннего развития и прогрессирования атеросклероза КА [11].

По данным литературы, клиническое течение острого ИМ у детей не отличается от взрослых, что и продемонстрировано в клиническом примере. Диагноз подтверждается с помощью инструментальных и лабораторных методов исследования [6, 12, 13]. В представленном клиническом примере использованы все современные лабораторные и инструментальные ресурсы для верификации диагноза.

Важность мониторинга показателей эхоКГ для прогноза и терапевтической тактики острого ИМ активно обсуждается кардиологами. Описано, что у пациентов с острым ИМ острая митральная регургитация развивается нередко, может протекать бессимптомно и является независимым предиктором поздней сердечно-сосудистой и общей смертности. В работах K. G. Lehmann et al. [10] показана распространенность митральной регургитации у 13 % пациентов; в исследовании SAVE (Survival And Ventricular Enlargement), G. A. Lamas et al. [10] — у 19 %. Авторы считают, что наличие митральной регургитации связано с риском возникновения сердечно-сосудистых событий в течение последующих 3,5 года наблюдения. Пациенты с митральной регургитацией на фоне острого ИМ имели выше уровень сердечно-сосудистой смертности (29 % против 12 %, $p = 0,002$) и частоты тяжелой сердечной недостаточности (24 % против 16 %, $p = 0,001$).

Таким образом, важным диагностическим и прогностическим критерием при ОКС является выявление даже небольшой степени митральной регургитации. Используя стандартное цветное доплеровское картирование, у этих пациентов необходимо измерять эффективную площадь регургитационного отверстия и объем регургитации. Динамику митральной регургитации на фоне медикаментоз-

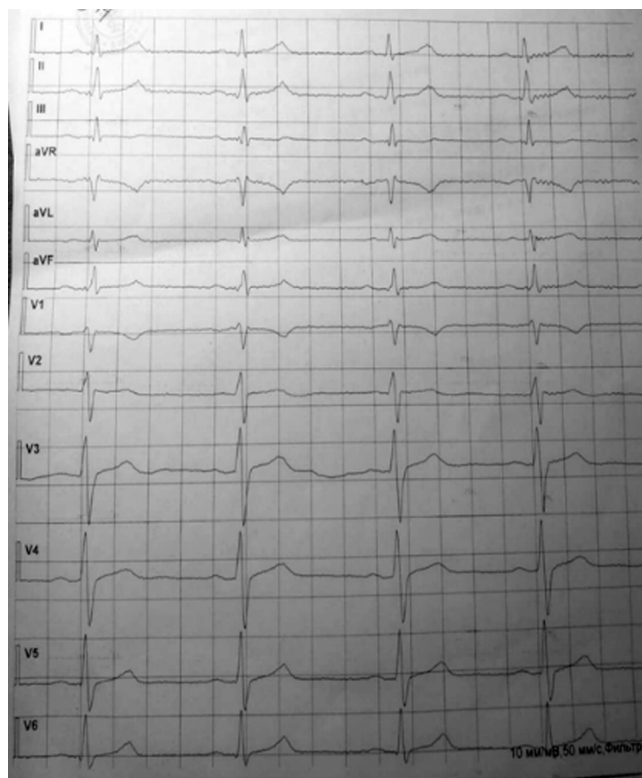


Рис. 6. Электрокардиограмма пациента С. через 3 года (02.03.2023) после перенесенного острого инфаркта миокарда, не установлено патологических изменений

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 6. Patient S.: electrocardiogram, 02.03.2023, 3 years after acute myocardial infarction

Note: photo taken by the authors.

ной терапии у наблюдаемого юноши можно проследить в таблице 1.

КАГ является одним из инструментальных диагностических методов ОКС [1–6, 11, 13]. Методика дает не только информацию о наличии аномальных или стенозирующих изменений КА и их тяжести, но и является методом интервенционной реваскуляризации, позволяющим не только влиять на качество жизни, но и существенно улучшить прогноз у данной группы пациентов. Отсутствие признаков стенозирования КА при наличии выраженного болевого синдрома у пациента ухудшает качество жизни и требует дообследования. По данным литературы, нормальные или почти нормальные КА на КАГ присутствуют примерно у 5–25 % пациентов с ОКС [1, 13], что, в свою

очередь, требует дополнительной интракоронарной визуализации для подтверждения необструктивных КА. Стоит подчеркнуть, что в описанных в литературе клинических случаях ИМ у детей часто отсутствует повреждение КА при КАГ [2, 6]. У наблюдаемого нами юноши с острым ИМ при проведении чрескожной КАГ также не выявлено признаков стенозирования КА.

В настоящее время известно немало биохимических индикаторов некроза миокарда [14, 15]. Специфичны при повреждении кардиомиоцитов изоформы тропонина сTnI и сTnT. Концентрация этих белков повышается через 4–6 часов после начала ангинозного приступа и достигает пика в течение 12–42 часов. Концентрации тропонина может увеличиваться в 1000 раз и более, диагностическое окно составляет 3–14 суток [13]. В продемонстрированном клиническом случае в первые сутки болезни повышение концентрации тропонина I составляло

до 40 000 нг/л наряду с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Снижение уровня этого белка наблюдалось к 4-м суткам от начала ангинозного приступа (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый коронарный синдром в детском возрасте — это редкая и сложная патология, поскольку требует от специалистов не только знаний по этой проблеме, но и возможностей лабораторной и инструментальной диагностики. Независимо от того, насколько универсален патофизиологический механизм развития острой ишемии и некроза миокарда, в детском возрасте этот процесс всегда индивидуален. Особенности течения инфаркта миокарда в педиатрической практике определяются множеством факторов, в том числе инфекционными. Своевременная диагностика ОКС улучшает прогноз, повышает качество жизни, снижает риск летального исхода и раннего выхода на инвалидность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karanachow T, Katz K, Ko DT, McGeer AJ, McNally D, Richardson DC, Rosella LC, Simor A, Smieja M, Zahariadis G, Gubbay JB. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345–353. <https://doi.org/10.1056/NEJ-Moal702090>
- Jeong JH, Seo YH, Ahn JY, Kim KH, Seo JY, Chun KY, Lim YS, Park PW. Performance of Copeptin for Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction in an Emergency Department Setting. *Ann Lab Med*. 2020;40(1):7–14. <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.1.7>
- Nabovati E, Farzandipour M, Sadeghi M, Sarrafzadegan N, Noohi F, Sadeqi Jabali M. A global overview of acute coronary syndrome registries: a systematic review. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(4):101049. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101049>
- Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN. Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Ann Pediatr Cardiol*. 2011;4(1):81–83. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2069.79633>
- Cinteză E, Voicu C, Filip C, Ioniță M, Popescu M, Bălgrădean M, Niclescu A, Mahmoud H. Myocardial Infarction in Children after COVID-19 and Risk Factors for Thrombosis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(4):884. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12040884>
- Chamling B, Vehof V, Drakos S, Weil M, Stalling P, Vahlhaus C, Mueller P, Bietenbeck M, Reinecke H, Meier C, Yilmaz A. Occurrence of acute infarct-like myocarditis following COVID-19 vaccination: just an accidental co-incidence or rather vaccination-associated autoimmune myocarditis? *Clin Res Cardiol*. 2021;110(11):1850–1854. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-021-01916-w>
- Krendel S, Pollack P, Hanly J. Tissue plasminogen activator in pediatric myocardial infarction. *Ann Emerg Med*. 2000;35(5):502–505. <https://doi.org/10.1067/mem.2000.105592>
- Feng J, Zhao J, Li J, Sun Z, Li Q. Classification, diagnosis and clinical strategy of congenital coronary artery disease in children. *Front Pediatr*. 2023;11:1132522. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1132522>
- Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика*. 2020;11(3):75–84. <http://dx.doi.org/10.17816/clin-pract34284>
Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of Acute Myocardial Infarction: Diagnostic and Prognostic Value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75–84 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17816/clin-pract34284>
- Крикунов П.В., Васюк Ю.А., Крикунова О.В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 1. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(12):120–128. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-120-128>
- Krikunov PV, Vasyuk YuA, Krikunova OV. Predictive value of echocardiography in post myocardial infarction setting. Part 1. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(12):120–128 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-120-128>
- Константинова Е.В., Балаян Н.М., Шостак Н.А. Инфаркт миокарда у молодых: причины и прогноз заболевания. *Клиницист*. 2017;11(1):10–15. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-10-15>
- Konstantinova EV, Balayan NM, Shostak NA. Myocardial infarction in young patients: causes and prognosis. *The Clinician*. 2017;11(1):10–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-4-10-15>
- Рагрина Н.С., Мочихин Д.С., Хаит О.В., Малинина Е.И., Рычкова О.А., Мазалова М.В. Элевация сегмента ST в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(5):112–115. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-112-115>
- Ragrina NS, Mochikhin DS, Hait OV, Malinina EI, Rychkova OA, Mazalova MV. Elevation of ST-segment in pediatric practice. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(5):112–115 (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-112-115>
- Humphries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with “normal” coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J*. 2008;155(2):375–381. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.10.019>
- Kim KS, Suh GJ, Song SH, Jung YS, Kim T, Shin SM, Kang MW, Lee MS. Copeptin with high-sensitivity troponin at presentation is not inferior to serial troponin measurements for ruling out acute myocardial infarction. *Clin Exp Emerg Med*. 2020;7(1):35–42. <https://doi.org/10.15441/ceem.19.013>
- Budnik M, Bialek S, Peller M, Kiszurno A, Kochanowski J, Kucharczyk J, Sitkiewicz D, Opolski G. Serum copeptin and copeptin/NT-proBNP ratio — new tools to differentiate takotsubo syndrome from acute myocardial infarction. *Folia Med Cracov*. 2020;60(1):5–14. <https://doi.org/10.24425/fmc.2020.133481>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Томчик Наталья Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент; заведующая кафедрой поликлинической педиатрии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-1334-7578>

Лашковская Татьяна Алексеевна — кандидат медицинских наук; доцент кафедры поликлинической педиатрии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0003-4612-3826>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Natal'ya V. Tomchik — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.; Head of the Department of Polyclinic Pediatrics, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-1334-7578>

Tat'yana A. Lashkovskaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Polyclinic Pediatrics, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4612-3826>

Кизелевич Алиция Ипполитовна — заведующая 5-м педиатрическим отделением учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница».

<https://orcid.org/0000-0002-1195-5553>

Матвейчик Александр Игоревич — врач-реаниматолог-анестезиолог отделения интенсивной терапии учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

<https://orcid.org/0000-0002-8370-143X>

Alitsiya I. Kizilevich — Head of the 5th Pediatric Unit, Grodno Regional Children's Clinical Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-1195-5553>

Aliaksandr I. Matveichyk — Intensivist, Intensive Care Unit, Grodno Regional Clinical Cardiology Center.

<https://orcid.org/0000-0002-8370-143X>

