

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
30
Vol.

№ 6, 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, № 6, 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 6, 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).

Заведующая редакцией

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

Специалист по этике научных публикаций

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

Специалист по медицинской статистике (биостатистик)

Зобенко Владимир Яковлевич — кандидат технических наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины; доцент кафедры нормальной физиологии федерального 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, заведующая 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 образовательного 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 образовательного 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 института сердца и сосудов, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии института медицинского образования 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];

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

Профилактическая медицина

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

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

Медико-биологические науки

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного обра-

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 пост-дипломного 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 лечебно-образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Хирургия];

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];

заведующий кафедрой патологической физиологии и биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия) [Патологическая физиология; Биохимия];

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

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

Иностранные члены редакционной коллегии

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

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

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

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

Жадкевич Михаил Михайлович — кандидат медицинских наук, PhD, сердечно-сосудистый торакальный хирург Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Гринвуд, 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» (Рощано-Милан, Италия);

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

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

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

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

Щетгле Филипп Бастиан — 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, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального

Клиническая медицина

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

Базин Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» 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, профессор, 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-диагностического отделения №2 (с функциями приемного отделения) клиники кожных и венерических болезней им. В.А.Рахманова уни-

верситетской клинической больницы №2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия) [Дерматовенерология];

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением реконструктивно-восстановительной сердечно-сосудистой хирургии федерального государст-

венного бюджетного научного учреждения «Российский научный 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];

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

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

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Реклама:	Редакция несет ответственность за размещение рекламных материалов в пределах, установленных рекламной политикой журнала «Кубанский научный медицинский вестник», располагающейся по адресу < https://ksma.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#custom-1 >. Редакция предпринимает все установленные законом меры для публикации правомерной и корректной рекламы.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	17.12.2023

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 of the Institute of Heart and Vessels, Head of the Department of Cardiovascular Surgery of the Institute of Medical Education, 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., Honoured Worker of Science of the Russian Federation, 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 Surgeon at the Self Regional Hospital, Greenwood, SC (Greenwood, USA)

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Rector, Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Life

Clinical Medicine

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mikhail Yu. Kirov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Anaesthesiology 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 Science and Rehabilitation Science, Head of V.A. Negovskiy Research

Style and Epidemiology, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia) ([Public Health, Organization and Social Science in Medicine]);

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 December 2023

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Мелконян К.И., Алексеенко С.Н., Быков И.М.** Сравнительная оценка эффективности репарации ожоговых ран при применении гидрогелевого материала на основе дермы: доклиническое экспериментальное исследование 15
- Мартусевич А.К., Суровегина А.В., Кононец В.В., Давыдюк А.В., Перетягин С.П.** Влияние глутатион-содержащего динитрозильного комплекса железа на состояние окислительного метаболизма и кристаллогенные свойства плазмы крови крыс: доклиническое экспериментальное исследование 28
- Гуменюк С.Е., Ушмаров Д.И., Шокель О.Ю., Гуменюк А.С., Матосян М.А., Шевченко Е.А., Веревкин А.А., Алуханян О.А., Гамдан Аль-Харази, Доменюк Д.А.** Применение раневых покрытий на основе хитозана при местном лечении ранений паренхиматозных органов: доклиническое экспериментальное исследование 41

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Пасынков Д.В., Фатыхов Р.И.** Характеристики онкологической заболеваемости у пациентов с раком предстательной железы в республике Марий Эл: ретроспективное обсервационное исследование 56

ОБЗОРЫ

- Захарченко О.О., Шикина И.Б., Терентьева Д.С.** Некоторые методологические аспекты проведения и оценки диспансеризации взрослого населения: систематический обзор нормативной правовой документации в сфере охраны здоровья граждан Российской Федерации 66

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- Балабанович Т.И., Сурмач Е.М., Демидик С.Н., Будревич О.В., Варнакуласурия Ф.Р.Ш.** Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона: клинический случай 81
- Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Сычева Н.Л.** Дифференциально-диагностический поиск в дерматологической практике и его влияние на качество оказания медицинской помощи: клинические случаи 89

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Гилева О.С., Либик Т.В., Рогожников Г.И., Гибадуллина Н.В., Рогожников А.Г., Гавриленко М.С.** Эффективность комплексного стоматологического лечения лихеноидных реакций мукопародонтального комплекса: одноцентровое пилотное когортное исследование 102

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

BIOMEDICAL SCIENCES

- Karina I. Melkonyan, Sergey N. Alekseenko, Ilya M. Bykov.** Comparative evaluation of efficiency of burn wound healing with derma-based hydrogel: a preclinical experimental study 15
- Andrey K. Martusevich, Alexandra V. Surovegina, Vladimir V. Kononets, Alexey V. Davydyuk, Sergey P. Peretyagin.** Effect of a glutathione-containing dinitrosyl iron complex on the oxidative metabolic state and crystallogenic properties of rat blood plasma: a preclinical experimental study 28
- Sergey E. Gumenyuk, Denis I. Ushmarov, Olga Yu. Shokel, Alexander S. Gumenyuk, Mariam A. Matosyan, Elizaveta A. Shevchenko, Alexander A. Verevkin, Ghamdan Al-Harazi, Dmitry A. Domenyuk, Ovik A. Alukhanyan.** Application of chitosan-based wound dressings in local treatment of parenchymal organ wounds: a preclinical experimental study 41

CLINICAL MEDICINE

- Dmitry V. Pasyukov, Ruslan I. Fatykhov.** Prostate cancer morbidity in the Mari El Republic: A retrospective observational study 56

REVIEWS

- Olga O. Zaharchenko, Irina B. Shikina, Dina S. Terenteva.** Some methodological aspects of conducting and evaluating adult health check-up: a systematic review of regulatory public health documentation in the Russian Federation 66

CLINICAL CASES

- Tatsiana I. Balabanovich, Katsiaryna M. Surmach, Sviatlana N. Dziaimidzik, Volha V. Budrevich, Rashina Shanani Warnakulasuriya Fernando.** Gottron's Carcinoid Papillomatosis: Case Report 81
- Marina M. Tlish, Taisiya G. Kuznetsova, Zhanna Yu. Naatyzh, Nataliya L. Sycheva.** Differential diagnostic search in dermatologic practice and its effect on quality of medical care: Clinical cases 89

REPORTS

- Olga S. Gileva, Tatiana V. Libik, Gennadii I. Rogozhnikov, Natalia V. Gibadullina, Alexey G. Rogozhnikov, Maria S. Gavrilenko.** Efficacy of comprehensive dental treatment for lichenoid reactions of the mucoparodontal complex: A single-center pilot cohort study 102

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-15-27>

УДК.: 616-001.17:616.003.93

Сравнительная оценка эффективности репарации ожоговых ран при применении гидрогелевого материала на основе дермы: доклиническое экспериментальное исследование

К.И. Мелконян✉, С.Н. Алексеенко, И.М. Быков

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. Заживление ожоговых ран представляет собой сложный процесс, включающий синергетические взаимодействия между различными клетками, цитокинами и факторами роста, нарушение которых может привести к хронизации процесса. В связи с этим исследование механизмов действия природных раневых покрытий, способных оказывать влияние на процессы воспаления, ангиогенеза и ремоделирования кожи, достаточно актуально. **Цель исследования** — провести сравнительную оценку эффективности репарации ожоговых ран при применении гидрогелевого материала на основе дермы по динамике содержания про- и противовоспалительных факторов. **Методы.** Для создания гидрогелевого материала были использованы образцы дермы поросенка породы Ландрас, которые подвергали частичному щелочному гидролизу. Для сравнительной оценки эффективности репарации ожоговых ран моделировали контактный термический ожог в трех группах крыс породы Сфинкс: группа 1 — крысы без лечения, или контрольная группа ($n = 20$), группа 2 — крысы с лечением мазью «Левомеколь», или группа сравнения ($n = 20$), и группа 3 — крысы с лечением гидрогелевым материалом, или опытная группа ($n = 20$). До и после нанесения ожоговой раны на 1, 3, 7, 14 сутки определяли в сыворотке содержание цитокинов интерлейкина-1 β , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли- α методом иммуноферментного анализа. Через 3, 7 и 14 дней после начала эксперимента эксплантировались образцы из области раны для гистологического исследования. Статистическую обработку полученных результатов по содержанию ДНК в гидрогеле, содержанию цитокинов в сыворотке и морфометрических данных проводили с помощью компьютерных программ Graph Pad Prism version 6.04, Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). **Результаты.** При определении динамики содержания неспецифических системных маркеров воспаления на первые сутки после нанесения гидрогеля был отмечен рост концентраций интерлейкина-1 β и фактора некроза опухоли α , на третьи и седьмые — уровня интерлейкина-6, концентрации интерлейкина-8 значимо не изменялись на протяжении всего эксперимента, что говорит об участии компонентов дермы в ингибировании острофазных иммунных реакций. В отношении противовоспалительных факторов наблюдалось уменьшение концентрации интерлейкина-10 на первые и седьмые сутки, рост количества интерлейкина-4 на третьи сутки по сравнению с группой без лечения, что может говорить о выраженном противовоспалительном эффекте и пролонгированном действии гидрогелевого материала. **Заключение.** В ходе сравнительного анализа уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , интерлейкина-8) были показаны выраженные противовоспалительные эффекты компонентов гидрогелевого материала на основе дермы. Внесение экзогенных биологических компонентов внеклеточного матрикса — коллагена и его гидролизатов — оказало значительное влияние на регуляцию синтеза противовоспалительных цитокинов, что, вероятно, способствовало оптимизации сроков успешной эпителизации и заживления раны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожоговые раны, гидрогель, внеклеточный матрикс кожи, провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, репарация кожи

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мелконян К.И., Алексеенко С.Н., Быков И.М. Сравнительная оценка эффективности репарации ожоговых ран при применении гидрогелевого материала на основе дермы: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):15–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-15-27>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование проведено в рамках выполнения государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Алексеенко С. Н., доктор медицинских наук, доцент, является председателем редакционного совета журнала «Кубанский научный медицинский вестник»; Быков И. М., доктор медицинских наук, профессор, является членом редакционной коллегии журнала «Кубанский научный медицинский вестник». Авторам неизвестно о каких-либо других потенциальных конфликтах интересов, связанных с этой рукописью.

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия), протокол № 102 от 01.10.2021 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: К. И. Мелконян, С. Н. Алексеенко, И. М. Быков — разработка концепции и дизайна исследования; К. И. Мелконян, И. М. Быков — сбор данных; К. И. Мелконян, С. Н. Алексеенко, И. М. Быков — анализ и интерпретация результатов;

© Мелконян К.И., Алексеенко С.Н., Быков И.М., 2023

К. И. Мелконян — обзор литературы, проведение статистического анализа; К. И. Мелконян — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С. Н. Алексеенко, И. М. Быков — 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:** Мелконян Карина Игоревна, кандидат медицинских наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: kimelkonian@gmail.com.

Получена: 16.05.2023 / Получена после доработки: 11.10.2023 / Принята к публикации: 06.11.2023

Comparative evaluation of efficiency of burn wound healing with derma-based hydrogel: a preclinical experimental study

Karina I. Melkonyan✉, Sergey N. Alekseenko, Ilya M. Bykov

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

ABSTRACT

Background. Burn wound healing is recognized as a complex process involving synergetic interactions between different cells, cytokines and growth factors. The adverse interactions can underlie chronicization of the process. Accordingly, the paper presents a relevant study into mechanisms of natural wound dressings, capable of influencing the processes of inflammation, angiogenesis, and skin resurfacing. **Objective.** To carry out a comparative evaluation of efficiency of burn wound healing with derma-based hydrogel according to the dynamics of pro- and anti-inflammatory factors. **Methods.** Development of a hydrogel material involved dermis samples of Landrace breed of pig, subjected to partial alkaline hydrolysis. In order to carry out a comparative evaluation of burn wound healing efficiency, the authors simulated direct thermal injury in three groups of sphinx (hairless) rats: group 1 (control group) — rats without treatment ($n = 20$), group 2 (comparison group) — rats treated with Levomekol ointment ($n = 20$), and group 3 (experimental group) — rats treated with hydrogel material ($n = 20$). Before and after injuring on days 1, 3, 7, 14, the content of cytokines interleukin- β , interleukin-4, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, tumor necrosis factor- α by enzyme immunoassay. The wound samples were explanted for histological examination on days 3, 7 and 14 after the beginning of the experiment. Statistical processing of the obtained results on DNA content in hydrogel, cytokine content in serum and morphometric data was performed using GraphPadPrism 6.04, Microsoft Excel 2016 (Microsoft, USA). **Results.** When determining the content dynamics of nonspecific markers of inflammation, an increase in the concentrations of interleukin- β and tumor necrosis factor- α on day 1 after the hydrogel application was recorded, as well as an increase in interleukin-6 on days 3 and 7, while the concentrations of interleukin-8 did not change significantly throughout the experiment. Thus, dermal components are indicated to participate in the inhibition of acute-phase immune reactions. With regard to anti-inflammatory factors, the study revealed a decrease in the concentration of interleukin-10 on days 1 and 7, an increase in interleukin-4 on day 3 as compared to the control group, thereby indicating a pronounced anti-inflammatory effect and prolonged action of the hydrogel. **Conclusion.** Comparative analysis of the pro-inflammatory cytokines levels (interleukin- β , interleukin-8) showed pronounced anti-inflammatory effects of the derma-based hydrogel material. Introduction of exogenous biological components of the extracellular matrix (collagen and its hydrolysates) had a significant influence on the regulation of anti-inflammatory cytokines synthesis, presumably contributing to faster successful epithelization and wound healing.

KEYWORDS: burn wounds, hydrogel, skin extracellular matrix, pro-inflammatory cytokines, anti-inflammatory cytokines, wound healing, skin repair

FOR CITATION: Melkonyan KI, Alekseenko SN, Bykov IM. Comparative evaluation of efficiency of burn wound healing with derma-based hydrogel: preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):15–27. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-15-27>

FUNDING: The study was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation.

CONFLICT OF INTERESTS: The author, Sergey N. Alekseenko, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., is the Chairman of the Editorial Board of *Kuban Scientific Medical Bulletin*; the author Ilya M. Bykov, Dr. Sci. (Med.), Prof., is a member of the 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.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 102 of October 01, 2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: K.I. Melkonyan, S.N. Alekseenko, I.M. Bykov — concept statement and contribution to the scientific layout; K.I. Melkonyan, I.M. Bykov — data collection; K.I. Melkonyan, S.N. Alekseenko, I.M. Bykov — analysis and interpretation of the results; K.I. Melkonyan — literature review, statistical analysis; K.I. Melkonyan — drafting the manuscript and preparing its final version; S.N. Alekseenko, I.M. Bykov — 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:** Karina I. Melkonyan, Cand. Sci. (Med.), Head of Central Research Laboratory, Assoc. Prof. of Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Russia. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: kimmelkonian@gmail.com.

Received: 16.05.2023 / **Revised:** 11.10.2023 / **Accepted:** 06.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Ожоги являются одним из самых распространенных видов травм и представляют собой повреждение тканей, вызванное чаще всего термическим, химическим или электрическим воздействием¹ [1]. При этом до 80% пострадавших с термической травмой, госпитализируемых в стационар, имеют поверхностные и/или пограничные ожоги [2]. Заживление ожоговых ран представляет собой динамичный, сложный и многоэтапный процесс, включающий синергетические взаимодействия между различными клетками, цитокинами и факторами роста. Нарушение клеточных и молекулярных сигналов на этих стадиях может привести к образованию хронической раны [3]. Уход за ранами включает в себя выбор соответствующих раневых покрытий (повязок) для поддержания благоприятной среды для заживления ран, инфекционного контроля и очистки тканей. Для этого широко используются традиционные повязки, такие как марля и бинт, из-за простоты их производства, низкой стоимости и значительной гигроскопичности, но к недостаткам можно отнести слабость их антимикробного действия, гемостатической способности и механических свойств. Кроме того, в процессе заживления ран традиционные повязки могут вызвать вторичное повреждение из-за прилипания к вновь выросшей грануляционной ткани и вызывать боль при снятии. Кроме того, они не обладают антибактериальными, антиоксидантными или другими биологически эффективными характеристиками [4]. Таким образом, эффективность существующих методов лечения ограничена и сопряжена со значительными затратами. Подход регенеративной медицины стал альтернативой, предоставляющей дополнительные терапевтические возможности для потенциального улучшения заживления ран и восстановления нормальной архитектуры кожи [5]. На сегодня исследовано множество гидрофильных раневых повязок, таких как гидрогели, пленки, нановолокна, гидроколлоиды, ксерогели и гидроволокна, так как они могут адсорбировать метаболиты, образующиеся в поврежденной ткани, эффективно снижать вероятность бактериальной инфекции раны, обеспечивать влажную среду и оказывать влияние на процессы воспаления, ангиогенеза и ремоделирования, что может быть очень полезно для заживления ран [6].

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности репарации ожоговых ран при применении гидрогелевого материала на основе дермы по динамике содержания про- и противовоспалительных факторов.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование проведено на 60 половозрелых самцах крыс породы Сфинкс массой 160–200 г. Животные получены одной партией из питомника декоративных животных «Добрый Крыс» (ИП Русланова М.А.). Донором дермы было 1 животное — поросенок породы Ландрас (самец, возраст 2 месяца, масса 15,8 кг), полученное в учебно-опытном хозяйстве «Кубань» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина». Все животные прошли карантин на базе учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) продолжительностью не менее 14 дней.

Размещение и содержание

Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986. Кормление осуществлялось в соответствии с суточными нормами (приказ ректора ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России от 09.07.2015 г. № 527 «О создании комиссии по определению норм кормления лабораторных животных»). Животные содержались в виварном блоке учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России в кюветках (индивидуально вентилируемых клетках (ИВК)) «ВЕНТ-БИО-2М» (AWTech/ABTech, Россия) (по 2 особи). Температурный режим в кюветках, независимо от времени года, поддерживался в пределах 21–24 °С. Влажность воздуха поддерживалась на уровне 55–65%. Объемный расход воздуха составлял 60–65 м³/час. Кюветы в стеллажах были расположены со стороны стойки, куда не попадали прямые солнечные лучи. Животные содержались со свободным доступом к воде и пище. Сбалансированный рацион питания состоял из формируемой *extempore* зерносмеси.

¹ Агаджанова К.В. Международные стандарты для лечения ожогов. *E-Scio*. 2019;39(12):453–458. Available: <https://cyberleninka.ru/article/n/mezhdunarodnye-standarty-dlya-lecheniya-ozhgov>



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).

Дизайн исследования

Моделью были крысы с ожоговым дефектом на коже в межлопаточной области. Длительность исследования составила 14 дней, так как полная эпителизация поверхностных дефектов кожи крыс происходит за 11–14 дней [7]. Забор образцов в области раны для гистологического исследования был проведен через 3, 7 и 14 дней после начала эксперимента. Забор крови для получения сыворотки для иммуноферментного анализа осуществлялся через хвостовую вену до и после нанесения ожоговой раны в динамике репарации на 1, 3, 7, 14-е сутки эксперимента. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Было обследовано 60 половозрелых самцов крыс, соответствующих критериям включения. Крысы были разделены на три группы: группа 1 — крысы без лечения, или контрольная группа ($n = 20$), группа 2 — крысы с лечением мазью «Левомеколь», или группа сравнения ($n = 20$), и группа 3 — крысы с лечением гидрогелевым материалом, или опытная группа ($n = 20$). Всем животным в области холки наносили стандартизированные контактные ожоговые раны с помощью латунного груза массой 100 г и диаметром 3 см, нагретого до 100 °C в кипящей воде, в течение 15 с, равномерность давления на всей площади контакта обеспечивалась собственной тяжестью цилиндра². При включении в исследование крысы всех

групп были сопоставимыми по породе, полу и визуальному отсутствию патологий. Средние показатели массы в сопоставляемых группах 1, 2 и 3 — $0,174 \pm 0,015$; $0,174 \pm 0,012$; $0,180 \pm 0,012$ кг соответственно, уровень значимости составил $p = 0,83573$ согласно критерию Краскела — Уоллиса. Анализ сопоставимости по возрасту между группами не проводился, так как по данным ветеринарного свидетельства возраст всех животных составлял 6 месяцев.

Критерии соответствия

Критерии включения

Половозрелые самцы крыс породы Сфинкс без визуальных признаков заболеваний

Критерии исключения

В эксперимент не включались самки, самцы, масса которых была меньше 160 или больше 200 г, самцы с повреждениями кожи, бледными покровами, помутнением глаз.

Критерии исключения

Гибель животного, нанесение самоповреждений.

Рандомизация

Рандомизация проводилась случайным способом (методом «конвертов»). Каждой группе животных соответствовал свой номер, отмеченный на шестидесяти табличках в непрозрачном закрытом конверте. Сотрудник вивария произвольно опускал руку в конверт и присваивал номер очередному животному в зависимости от цифры в конверте, таким образом все животные были разделены на три

¹ Павленко С. Г., Шаблин Д. В., Хуранов А. А., Зобенко В. Я., Евглевский А. А. *Приспособление для моделирования экспериментальной ожоговой раны на животном*. Патент на полезную модель № 151026, зарегистрирован 11.02.2015 г. Патентообладатели: Павленко С. Г., Шаблин Д. В.

группы: контрольная группа ($n = 20$), опытная группа ($n = 20$) и группа сравнения ($n = 20$).

Обеспечение анонимности данных

Рандомизация животных проводилась сотрудниками вивария в присутствии руководителя исследования. Интерпретация и анализ данных исследования проводились только авторами.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговыми показателями были концентрации цитокинов (интерлейкина-1 бета (IL-1 β), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-10 (IL-10), фактора некроза опухолей- α (TNF α)) в сыворотке крови животных в пг/мл и морфометрические данные толщины эпидермального слоя в мкм.

Экспериментальные процедуры

Исследование проводилось на базе учебно-производственного отдела и центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Основой для создания гидрогеля были лоскуты нативной дермы поросенка (самец, возраст 2 месяца) породы Ландрас. Забор дермы проводили с боковых поверхностей и спины животного, донорский участок кожи предварительно обрабатывали, затем удаляли эпидермис с помощью электродерматома ДЭ-60-01 (ЗАО «Ассоциация Аэрокосмических Инженеров», Россия). Образцы дермы подвергали химической децеллюляризации, для этого ткань обрабатывали 5% NaOH при соотношении ткань: раствор — 1:5 в течение 22,5 часов. После этого образцы промывали деионизированной водой до стабилизации pH [7]. Полученный гидрогель был прозрачным, плотным и гомогенным. В готовый гидрогель на основе дермы добавляли 1% раствор антибиотика-антимикотика (Gibco (ThermoScientific), США) и хранили в стерильных условиях при температуре +4 °C. Содержание ДНК в образцах дермального гидрогеля составило $33,19 \pm 2,51$ нг/мг сухого вещества, что соответствует критериям качества децеллюляризации для ксеногенных тканей [8].

Крысы были разделены на три группы: группа 1 — крысы без лечения, или контрольная группа ($n = 20$), группа 2 — крысы с лечением мазью «Левомеколь», или группа сравнения ($n = 20$), и группа 3 — крысы с лечением дермальным гидрогелем, или опытная группа ($n = 20$). Всем животным под общим газовым наркозом «Изофлуран» (индукция 2–5%, поток 0,25–4,00%; ООО «Миралек», Китай) в области холки наносили контактные ожоговые раны с помощью латунного груза массой 100 г и диаметром 3 см, нагретого до 100 °C в кипящей воде, в течение 15 с. Раны крыс групп 2 обрабатывали комбинированной противомикробной мазью «Левомеколь®» (диоксометилтетрагидропиримидин + хлорамфеникол) (ООО «НИЖФАРМ», Россия), а крыс группы 3 — дермальным гидрогелем в объеме 0,3 г каждый день до 7-го дня эксперимента включительно. Всем животным после оперативного вмешательства вводился анальгезирующий препарат «Флекспрофен 2,5%» (5 мг кетопрофена/кг; «Нита-Фарм», Россия) и антибиотик «Конвенция» (5 мг/кг; «Zoetis», США). Через 3,

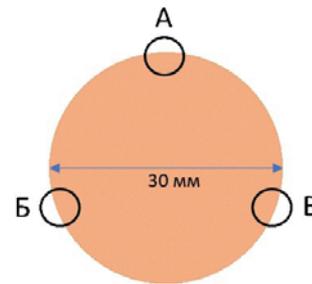


Рис. 2. Схема взятия образцов для гистологического анализа. А, Б, В — эксплантируемый материал на 3, 7, 14-е сутки соответственно

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Sampling scheme for histological analysis. А, Б, В — explanted material on days 3, 7, 14, respectively

Note: performed by the authors.

7 и 14 дней после начала эксперимента эксплантировались образцы из области раны с прилежащими нативными тканями для гистологического исследования в соответствии с нижеприведенной схемой с помощью устройства для биопсии кожи диаметром 6 мм («Medax», Италия) (рис. 2).

Для морфометрической оценки тканей выполняли окрашивание гематоксилином-эозином («БиоВитрум», Россия) по инструкции изготовителя. До и после нанесения ожоговой раны в динамике репарации на 1, 3, 7, 14-е сутки определяли в сыворотке крови животных содержание цитокинов IL1 β , IL4, IL6, IL8, IL10 методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе FilterMaxF5 («MolecularDevices», США) с использованием наборов реагентов ELISA («Cloud-CloneCorp.», Китай) согласно протоколу производителя и соответствующим калибровочным кривым.

Уход за животными и мониторинг

После нанесения модели ожоговой травмы у крыс последующие манипуляции и наблюдение осуществлялись в виварном блоке учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Животных содержали в кюветках ИВК «ВЕНТ-БИО-2 М» (AWTech/ABTech, Россия) (по 1 особи). Температурный режим в кюветках поддерживался в пределах 21–24 °C. Влажность воздуха поддерживалась на уровне 55–65%. Объемный расход воздуха составлял 60–65 м³/час. Кюветы в стеллажах были расположены со стороны стойки, куда не попадали прямые солнечные лучи. Животные содержались со свободным доступом к воде и пище. Сбалансированный рацион питания состоял из формируемой *extempore* зерносмеси. Три раза в неделю животные получали подкормку из свежих или сушеных овощей и фруктов из расчета 10 г/сут. Проводились ежедневная смена подстилки.

Крупное лабораторное животное содержалось в отдельном боксе размером примерно 1,5 м² в условиях вивария ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России с обеспечением стандартных условий: 12-часовой световой день, свободный доступ к воде и пище, стандартный пищевой и водный рацион, температурный режим 18–25 °C.

Выведение животных из эксперимента проводилось введением летальных доз зоветила (1 мг/кг, Virbac, Франция) и ксилазина (4 мл/кг, RometarSpofa, Чехия).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов по содержанию ДНК в гидрогеле, содержанию цитокинов в сыворотке и морфометрических данных проводили с помощью компьютерных программ Graph Pad Prism version 6.04, Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Соответствие выборок нормальному распределению определялось по критерию Шапиро — Уилка. В случае нормального распределения данных результаты представляли в виде $M \pm S$, где M — среднее арифметическое, S — стандартное отклонение, при отклонении от нормального распределения — в виде медианы с первым и третьим квартилем ($Me [Q_1; Q_3]$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$, различия рассчитывали по критерию Манна — Уитни при парном сравнении и по критерию Краскала — Уоллиса при дисперсионном анализе (в случае ненормального распределения данных) для независимых групп, по критерию Вилкоксона для зависимых групп. Для количественной оценки гистологических изменений использовали компьютерную морфометрию с помощью программы ImageJ (National Institution of Health, США) и плагина ИНС metrics.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 3-и сутки эксперимента в образцах кожи животных группы 3 (опытная группа) отмечалось умеренное воспаление с поверхностным отеком, а в контрольной группе и в группе сравнения — выраженное воспаление с гнойным экссудатом. На 7-е сутки эксперимента у крыс группы 1 все еще наблюдалось воспаление, однако отмечались очаги пролиферации многослойного эпителия. На 7-е сутки общая толщина эпидермиса и толщина его рогового слоя была у крыс групп 2 и 3 больше, чем в образцах контрольной группы ($p < 0,05$). На 14-е сутки эксперимента различия между изучаемыми группами были минимальны ($p > 0,05$) (табл. 1).

В ходе сравнительного анализа уровней провоспалительного цитокина IL1 β было выявлено, что после нанесения ожоговой раны значение данного параметра повышалось в экспериментальных группах относительно контрольной группы (рис. 3, табл. 2). Через три дня лечения в опытной группе и группе сравнения наблюдалось снижение уровня данного цитокина по отношению к предыдущему сроку исследования, при этом не были достигнуты значения контрольной группы, что можно объяснить выраженным противовоспалительным эффектом компонентов гидрогелевого материала на основе дермы.

К 14-м суткам относительные показатели IL-1 β в контрольной группе и в группе сравнения не отличались ($p > 0,05$) и были ниже значений опытной группы ($p < 0,05$), что может говорить о выраженном противовоспалительном эффекте и пролонгированном действии гидролизатов коллагена и компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), являющихся основой используемого гидрогелевого материала на основе дермы.

Следующим провоспалительным цитокином, для которого был проведен сравнительный анализ динамики, был IL-6 (рис. 4, табл. 2). Известно, что при повреждении тканей в ранние сроки индуцируется синтез IL-6, который способствует активации острофазовых иммунных реакций [9]. В нашем исследовании были выявлены значительные относительные повышения уровней данного цитокина на 3–14-е сутки эксперимента в опытной группе и группе сравнения относительно контрольной группы ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,05$ соответственно), при этом на 14-е сутки по отношению к дооперационному состоянию наблюдалась стабилизация уровней IL-6 в группе животных, подвергавшихся лечению гидрогелевым материалом на основе дермы. Характер изменения концентраций IL-6 может быть обусловлен его хемотаксическими свойствами по отношению к нейтрофилам на ранних сроках репарации и к макрофагам на более поздних стадиях заживления ожоговой раны.

При сравнении различных групп не было выявлено значимой разницы на 3, 7 и 14-е сутки у крыс с лечением дермальным гидрогелем, а также в группе сравнения по отношению к контрольной группе, что свидетельствовало о более физиологичном затухании воспалительных

Таблица 1. Толщина эпидермального слоя кожи крыс исследуемых групп на различных сроках экспериментально-го лечения ожоговых ран ($M \pm S$), мкм

Table 1. Thickness of rat epidermis in the studied groups at different periods of experimental treatment for burn wounds

($M \pm S$), μm

Группы/Сроки	3-и сутки	7-и сутки	14-е сутки
Контрольная группа ($n = 20$)	-	365,78 \pm 63,14	1523,14 \pm 147,95 [^]
Опытная группа ($n = 20$)	-	1329,17 \pm 147,33*#	1486,74 \pm 153,47
Группа сравнения ($n = 20$)	-	736,88 \pm 54,00*	1617,81 \pm 212,30 [^]

Примечания: таблица составлена авторами; * — $p < 0,05$, различия значимы по отношению к соответствующим значениям контрольной группы, # — $p < 0,05$, различия значимы по отношению к соответствующим значениям в группе сравнения, [^] — $p < 0,05$, различия значимы по отношению к значениям на предыдущем сроке в данной группе.

Notes: table compiled by the authors; * — $p < 0,05$, differences are significant for the corresponding values of the control group, # — $p < 0,05$, differences are significant for the corresponding values in the comparison group, [^] — $p < 0,05$, differences are significant for the values at the previous time period in this group.

Таблица 2. Медианные значения концентраций про- и противовоспалительных цитокинов в динамике при экспериментальном лечении ожоговых ран крыс (Me [Q₁; Q₃])Table 2. Median values of pro- and anti-inflammatory cytokine concentration in dynamics during experimental treatment for burn wounds in rats (Me [Q₁; Q₃])

Сроки	До операции	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
IL-1β, пг/мл					
Контрольная группа (n = 20)	2976,00 [2967,00; 3000,50]	1435,00 [1428,75; 1498,25]	1467,00 [1450,75; 1491,50]	1733,00 [1708,00; 1750,50]	2577,00 [2569,05; 2626,00]
Опытная группа (n = 20)	2559,00 [2552,50; 2601,75]	2210,50*^ [2200,75; 2226,25]	1909,00* [1895,00; 1924,25]	1696,00* [1690,00; 1755,75]	1709,00*# [1695,75; 1739,25]
Группа сравнения (n = 20)	3137,00 [3126,75; 3157,25]	2581,10*^ [2574,75; 2592,00]	1998,00* [1981,50; 2046,75]	1468,00*^ [1464,50; 1504,00]	1973,00 [1962,00; 2012,25]
IL-6, пг/мл					
Контрольная группа (n = 20)	1312,00 [1288,50; 1320,75]	1346,00 [1318,75; 1355,75]	1022,60 [1000,50; 1044,50]	873,55 [858,25; 888,75]	594,00 [586,75; 601,75]
Опытная группа (n = 20)	458,00 [449,75; 475,25]	530,00 [526,75; 545,25]	961,00*^ [942,75; 970,75]	1185,00*^ [1159,25; 1197,25]	973,00*^ [960,00; 981,00]
Группа сравнения (n = 20)	403,25 [382,50; 431,00]	378,00 [362,25; 398,75]	988,00*^ [978,00; 1002,25]	1162,35*^ [1154,00; 1171,50]	756,20*^ [740,25; 770,25]
IL-8, пг/мл					
Контрольная группа (n = 20)	52,0 [40,5; 67,1]	255,7^ [229,0; 283,5]	0,0^ [0,0; 0,0]	47,0 [29,5; 69,0]	60,7^ [35,8; 84,0]
Опытная группа (n = 20)	27,0 [14,5; 31,0]	12,0*^ [6,75; 17,0]	0,0^ [0,0; 0,0]	0,0*# [0,0; 0,0]	74,0*^# [47,5; 96,25]
Группа сравнения (n = 20)	10,0 [6,0; 13,0]	15,0* [9,75; 16,0]	0,0^ [0,0; 0,0]	65,0*^ [57,5; 77,75]	60,0*^ [53,75; 71,5]
TNF-α, пг/мл					
Контрольная группа (n = 20)	38,0 [29,5; 49,0]	36,0 [16,5; 44,5]	9,0^ [6,5; 11,25]	33,0 [27,0; 40,5]	9,0 [6,25; 10,0]
Опытная группа (n = 20)	12,0 [8,5; 13,0]	31,0*^ [19,5; 45,25]	32,0*# [28,75; 40,0]	10,0*# [7,5; 10,25]	40,0* [39,75; 41,0]
Группа сравнения (n = 20)	35,0 [32,0; 42,0]	111,0* [104,0; 124,75]	9,0^ [5,75; 10,25]	208,0*^# [206,0; 217,5]	185,0*^# [177,25; 192,0]
IL-4, пг/мл					
Контрольная группа (n = 20)	100,0 [95,0; 112,75]	492,0^ [474,75; 501,0]	222,5 [212,75; 236,5]	216,5 [197,5; 221,75]	206,5 [202,2; 211,5]
Опытная группа (n = 20)	102,0 [95,0; 114,25]	156,5* [141,5; 166,0]	524,5*^# [519,0; 531,25]	406,4*^ [397,25; 412,0]	191,2^ [187,1; 201,4]
Группа сравнения (n = 20)	131,0 [121,25; 138,75]	135,0* [120,75; 143,5]	184,5*^ [177,5; 198,25]	421,0*^ [411,0; 429,25]	187,2*^ [186,0; 201,25]
IL-10, пг/мл					
Контрольная группа (n = 20)	2317,0 [2231,0; 2393,25]	667,0^ [584,75; 686,0]	1041,5 [942,25; 1105,75]	875,0 [783,0; 970,5]	696,5 [700,0; 709,5]
Опытная группа (n = 20)	1717,5 [1599,0; 1751,5]	246,5*^ [138,25; 344,5]	798,0 [666,25; 857,75]	1151,5*# [1071,75; 1219,25]	1928,0*^# [1930,0; 1944,0]
Группа сравнения (n = 20)	1314,0 [1217,75; 1359,75]	253,2*^ [176,0; 327,75]	605,5 [541,5; 698,75]	2203,8*^ [2101,75; 2244,5]	992,5*^ [985,0; 992,8]

Примечание: таблица составлена авторами; * — $p < 0,05$, различия значимы по отношению к соответствующим значениям контрольной группы, # — $p < 0,05$, различия значимы по отношению к соответствующим значениям в группе сравнения, ^ — $p < 0,05$, различия значимы по отношению к значениям на предыдущем сроке в данной группе. Сокращение: IL — интерлейкин; TNFα — фактор некроза опухоли α.

Note: table compiled by the authors; * — $p < 0.05$, differences are significant for the corresponding values of the control group, # — $p < 0.05$, differences are significant for the corresponding values in the comparison group, ^ — $p < 0.05$, differences are significant for the values at the previous time period in this group. Abbreviation: IL — interleukin; TNFα — tumor necrosis factor α.

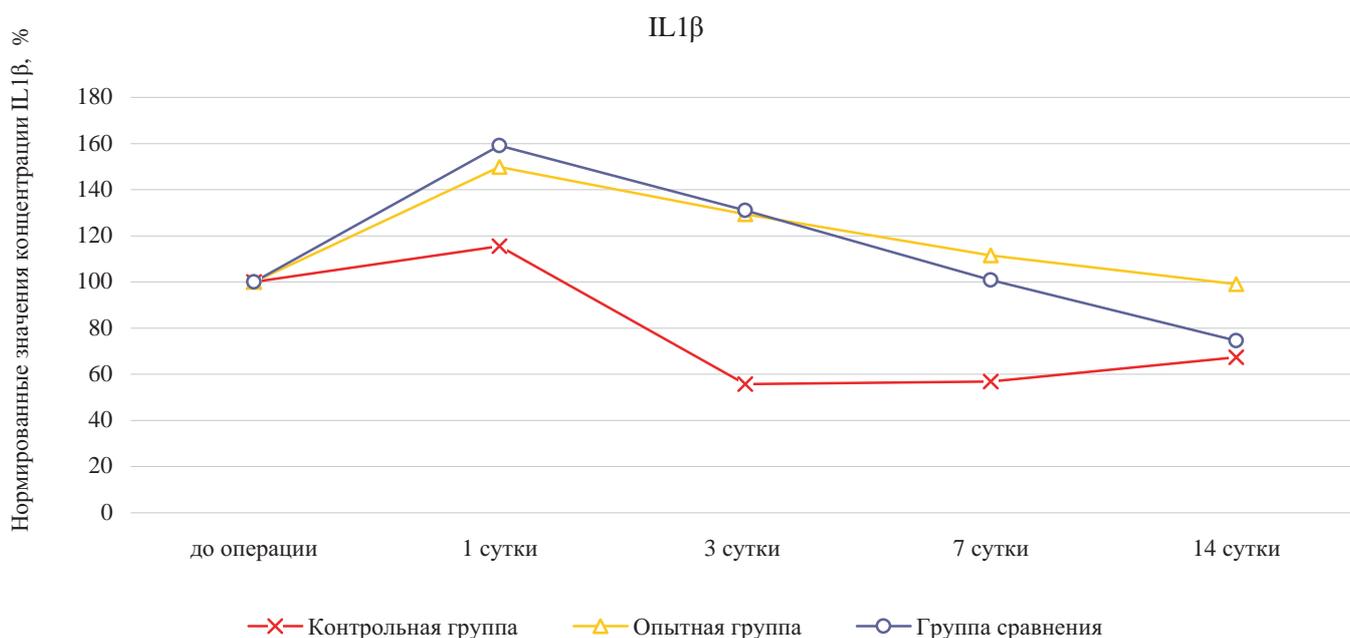


Рис. 3. Относительное изменение концентраций интерлейкина-1 β при лечении ожоговых ран крыс в динамике (значения до эксперимента приняты за 100%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: IL — интерлейкин.

Fig. 3. Percentage change of interleukin-1 β concentrations during burn wound treatment in rats in dynamics (pre-experiment values are taken as 100%)

Note: performed by the authors. Abbreviation: IL — interleukin.

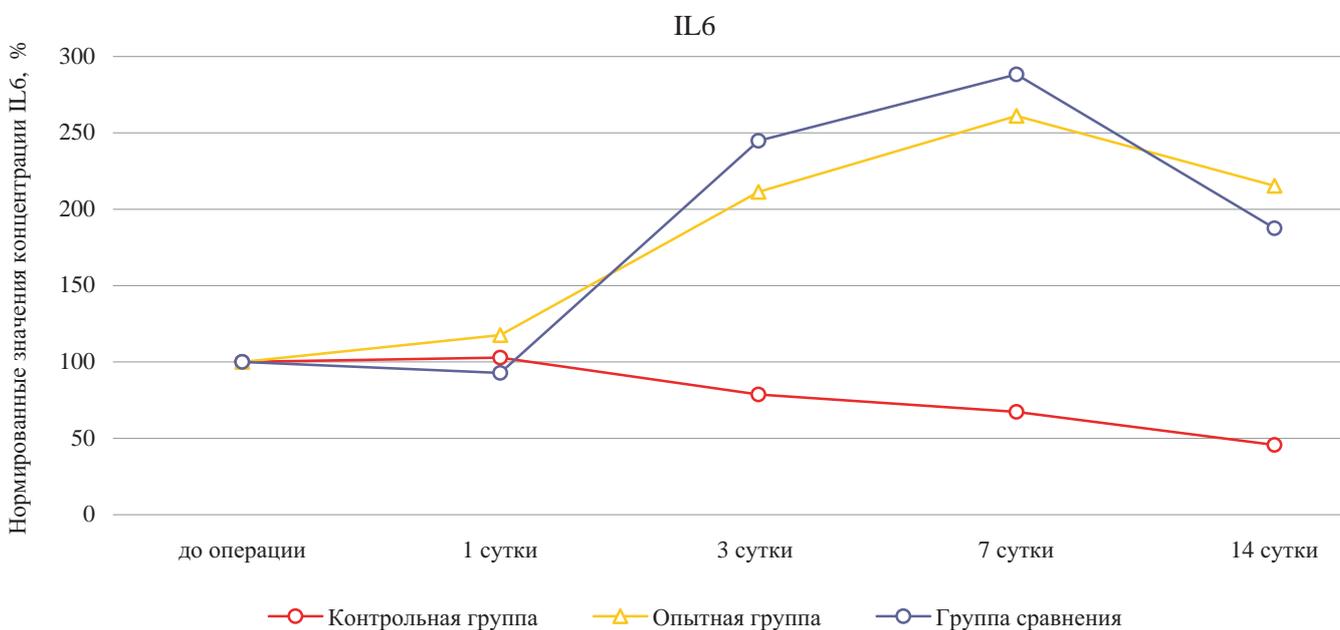


Рис. 4. Относительное изменение концентраций интерлейкина-6 при лечении ожоговых ран крыс в динамике (значения до эксперимента приняты за 100%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: IL — интерлейкин.

Fig. 4. Percentage change of interleukin-6 concentrations during burn wound treatment in rats in dynamics (pre-experiment values are taken as 100%)

Note: performed by the authors. Abbreviation: IL — interleukin.

процессов в группах с экспериментальным лечением, так как у крыс, не получавших лечения, не было отмечено повышений уровня IL-6 на всем протяжении эксперимента.

Уровень провоспалительного цитокина и хемоаттрактанта для нейтрофилов — IL-8 значительно вырос на 1-е сутки после нанесения экспериментальной раны только в контрольной группе (рис. 5, табл. 2). Внесение традиционной и экспериментальной терапии оказало значимое влияние на уровень данного цитокина в течение трех суток репаративного процесса.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод о разнице во влиянии гидрогелевого материала на основе гидролизатов коллагена на поздние сроки заживления, так как динамика уровня IL-8 в группе сравнения значительно отличалась по отношению к контрольной и опытной группам на 7-е и 14-е сутки после нанесения ожоговой раны. Таким образом, внесение компонентов ВКМ способствовало негативной регуляции в отношении роста концентрации хемоаттрактанта IL-8 на более поздних сроках заживления и, по-видимому, обеспечивало затухание воспаления.

TNF- α регулирует активность фибробластов, эндотелиальных клеток сосудов и кератиноцитов, а также синтез белков внеклеточного матрикса и матриксных металлопротеиназ, которые принимают непосредственное участие в заживлении поврежденных тканей. Анализ данных, полученных при определении содержания TNF- α , показал, что профили данного провоспалительного фактора в группах с лечением значительно отличаются по отношению к контрольной группе и демонстрируют способность вносимых препаратов влиять на регуляцию воспалительного ответа, тем самым оптимизируя сроки эпителизации (рис. 6, табл. 2). Кроме того, динамика изменения концентраций TNF- α в экспериментальных группах не коррелировала с другими провоспалительными цитокинами — IL-1 β , IL-6 и IL-8.

В группе сравнения уровень TNF- α отличался резкими колебаниями, что могло оказать влияние на увеличение сроков формирования всех слоев эпителия, при этом на 1-е сутки после нанесения ожоговой раны относительное содержание TNF- α в сыворотке крови животных этой и опытной групп было выше по отношению к контрольной группе. В опытной группе на 7-е сутки наблюдалось снижение концентрации TNF- α в отличие от предыдущего срока исследования ($p < 0,05$), а также его повышение к 14-му дню эксперимента. Общая динамика данного цитокина свидетельствует о том, что лечение биополимерами ингибирует синтез TNF- α , снижает интенсивность воспалительного процесса. Так как сроки заживления в экспериментальных группах были меньше, чем в группе без лечения, то данная тенденция может иметь регуляторное значение.

Следующим этапом исследования была сравнительная оценка уровней противовоспалительных цитокинов на различных сроках экспериментального лечения ожоговой раны. Для изучения процесса восстановления

кожи необходимо учитывать вклад типичного противовоспалительного цитокина IL-4, т.к. изменения его уровня влияют как на ранние, так и на поздние стадии восстановления. Изменение уровней противовоспалительного фактора IL-4 продемонстрировало его положительное влияние на динамику заживления раны, так как он значительно повысился на первые сутки исследования, а затем к 14-м суткам не оказывал влияния в группе крыс, не получавших лечения (рис. 7, табл. 2). В группе сравнения наблюдалось самое позднее повышение уровня IL-4, он был значимо выше контрольной группы на 7-е сутки эксперимента. На стадии ремоделирования и активного коллагеногенеза (вторая неделя после нанесения раны) IL-4 активно синтезировался в опытной группе, но не достиг значения первых суток после нанесения раны.

IL-4 является распространенным иммунным цитокином, который может индуцировать противовоспалительный фенотип макрофагов, уменьшая воспалительный ответ и ускоряя восстановление тканей после имплантации. Было обнаружено, что интерферон- γ , высвобождаемый из гидрогелевой системы, стимулирует переключение макрофагов на провоспалительные фенотипы, тогда как IL-4 поляризует макрофаги на противовоспалительные фенотипы [10]. Таким образом, дополнительное внесение гидрогелевого материала на основе дермы позволило значимо улучшить количество синтеза IL-4 на 3-и сутки, но не способствовало процессам заживления на 14-е сутки, так как наблюдалась отрицательная динамика изменения его концентрации, как и в группе сравнения, при этом относительные значения не отличались от контрольной группы на 14-е сутки эксперимента.

Основным противовоспалительным маркером для сравнительной оценки процессов заживления ожоговой раны был IL-10. Анализ полученных данных о концентрациях IL-10 показал, что группы крыс, получавших лечение гидрогелевым материалом на основе дермы и лечение мазью «Левомеколь», не имели значимых различий на 1-е и 3-и сутки исследования (рис. 8, табл. 2). В группе без лечения не наблюдалось пиков повышения уровня данного цитокина на 7-е сутки в отличие от группы сравнения ($p < 0,05$) и опытной группы ($p < 0,05$), что может быть обусловлено участием противовоспалительных макрофагов на данном этапе заживления ожоговой раны, на которые препараты оказывают положительное влияние. В группе сравнения, так же как и в опытной, было значительное повышение уровня IL-10 на 7-е сутки по сравнению с первым днем лечения. При лечении гидрогелем наблюдалось сначала снижение концентрации IL-10, затем к 7-м суткам ее увеличение и стабилизация на 14-е сутки эксперимента.

Таким образом, в ходе сравнительного анализа уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-8) были показаны выраженные противовоспалительные эффекты компонентов исследуемого гидрогелевого материала. Внесение экзогенных биологических компонентов ВКМ — коллагена и его гидролизатов, гиалуроновой кислоты и др. оказало значительное влияние на регуляцию синтеза противовоспалительных цитокинов, что, вероятно, способст-

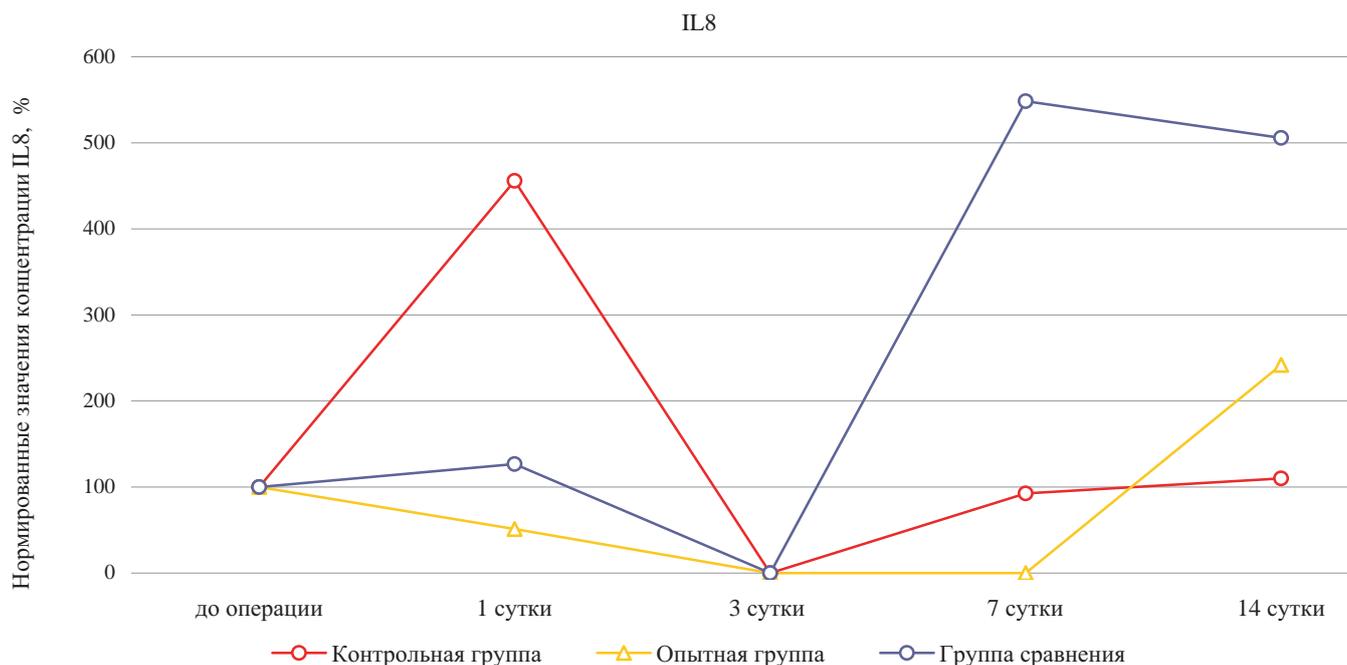


Рис. 5. Относительное изменение концентраций интерлейкина-8 при лечении ожоговых ран крыс в динамике (значения до эксперимента приняты за 100%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: IL — интерлейкин.

Fig. 5. Percentage change of interleukin-8 concentrations during burn wound treatment in rats in dynamics (pre-experiment values are taken as 100%).

Note: performed by the authors. Abbreviation: IL — interleukin.

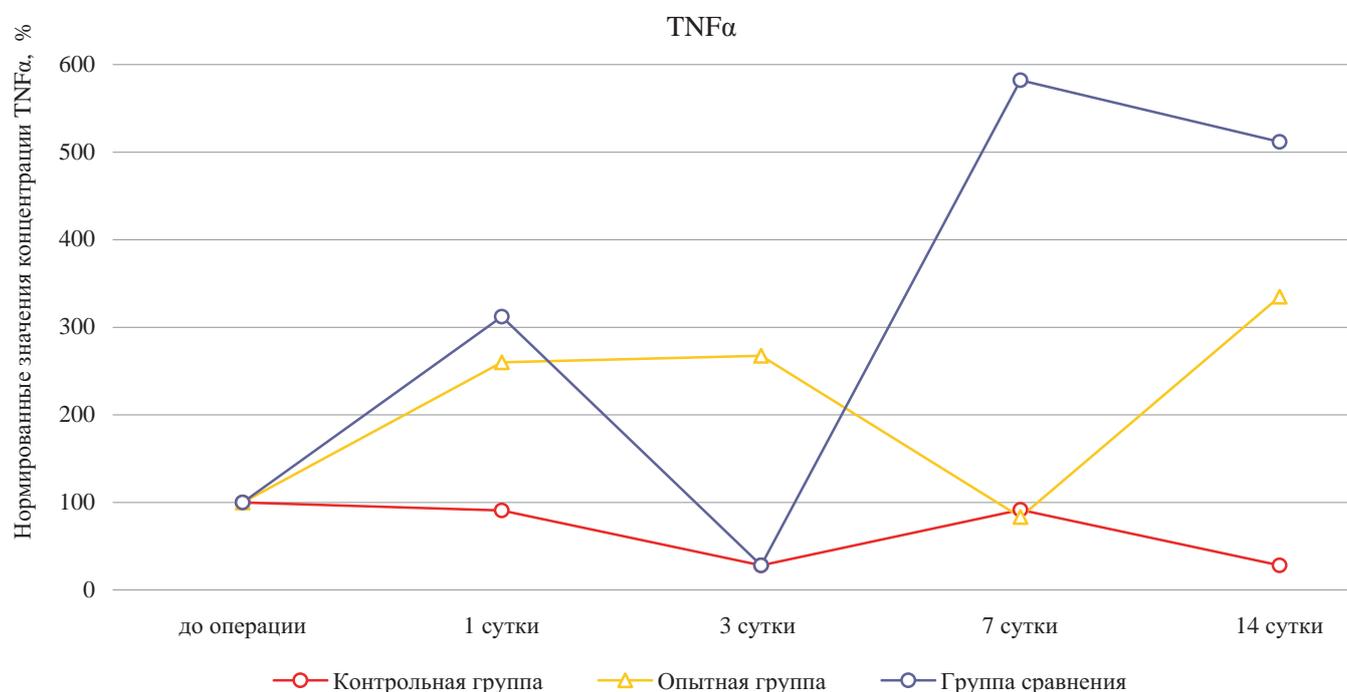


Рис. 6. Относительное изменение концентраций фактора некроза опухоли - α при лечении ожоговых ран крыс в динамике (значения до эксперимента приняты за 100%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. TNF — фактор некроза опухоли.

Fig. 6. Percentage change of concentrations of TNF- α during burn wound treatment in rats in dynamics (pre-experiment values are taken as 100%).

Note: performed by the authors. Abbreviation: TNF — tumor necrosis factor.

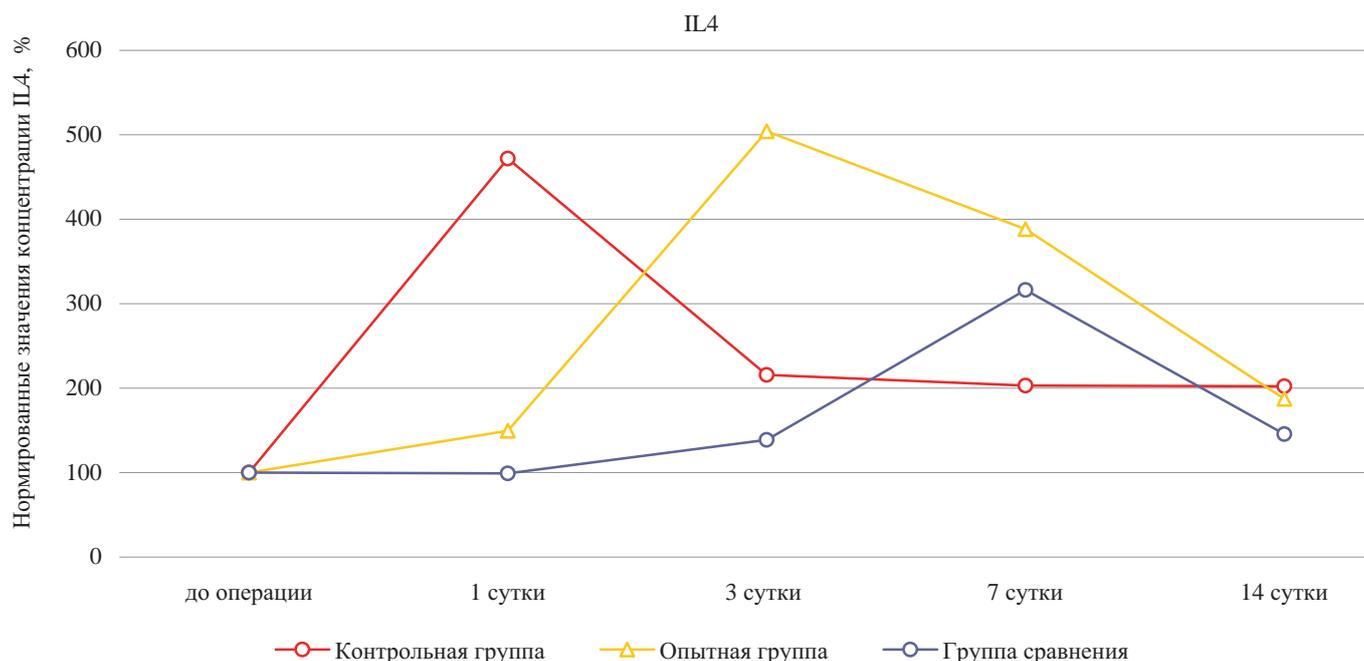


Рис. 7. Относительное изменение концентраций интерлейкина-4 при лечении ожоговых ран крыс в динамике (значения до эксперимента приняты за 100%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: IL — интерлейкин.

Fig. 7. Percentage change of interleukin-4 concentrations during burn wound treatment in rats in dynamics (pre-experiment values are taken as 100%)

Note: performed by the authors. Abbreviation: IL — interleukin.

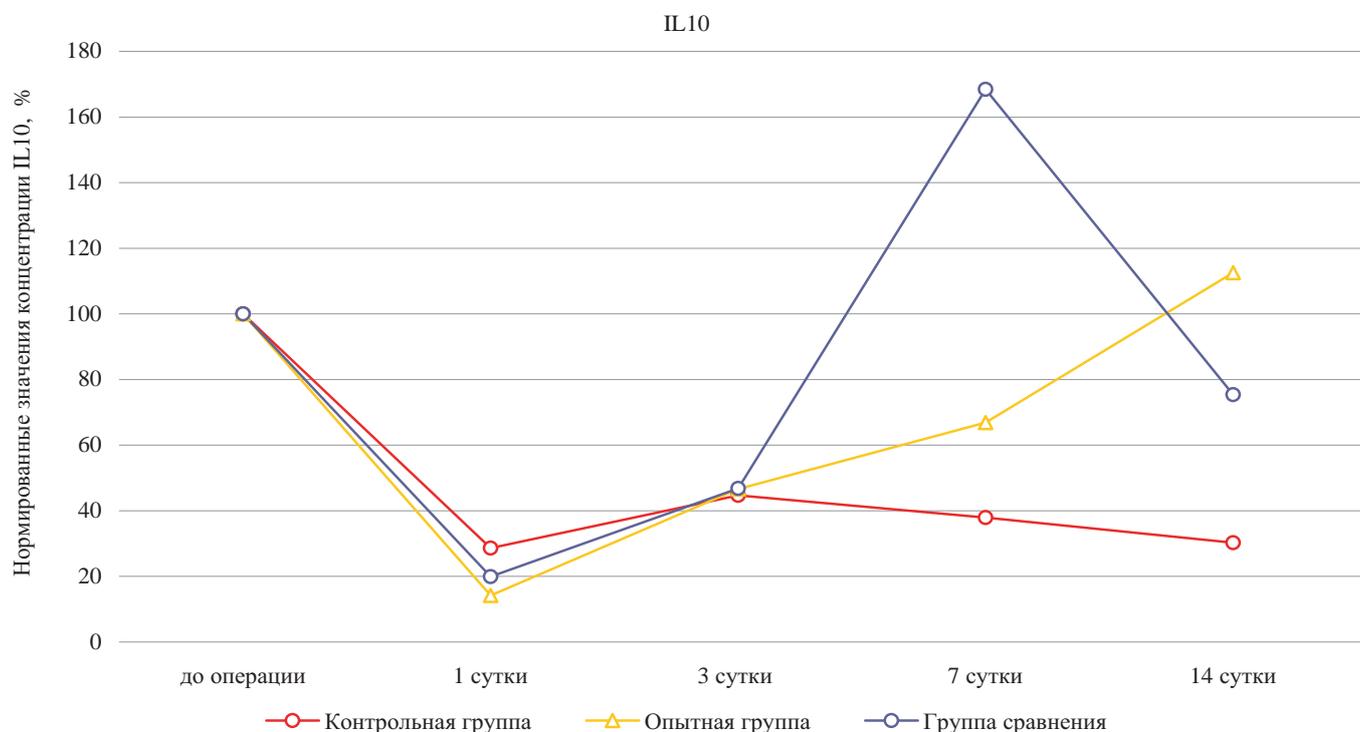


Рис. 8. Относительное изменение концентраций интерлейкина-10 при лечении ожоговых ран крыс в динамике (значения до эксперимента приняты за 100%)

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: IL — интерлейкин.

Fig. 8. Percentage change of interleukin-10 concentrations during burn wound treatment in rats in dynamics (pre-experiment values are taken as 100%)

Note: performed by the authors. Abbreviation: IL — interleukin.

вовало оптимизации сроков успешной эпителизации и заживления раны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

По классическим представлениям ВКМ зачастую рассматривается как поддерживающая структура для стабилизации расположения клеток в тканях и сохранения архитектуры тканей. Эта концепция резко изменилась за последние несколько десятилетий с открытием того, что протеолитические фрагменты ВКМ оказывают глубокое влияние на структуру, жизнеспособность и функции клеток. Классические примеры взаимодействия ВКМ с клетками включают семейство рецепторов клеточной поверхности интегринов [11, 12]. Однако существуют также взаимодействия, не основанные на интегрингах, так как домен лиганда в компоненте ВКМ может становиться биологическим активным только после модификации ВКМ. Считается, что многие свойства биологических матриц на основе ВКМ обусловлены небольшими остатками скрытых пептидов в молекулах коллагена, которые вступают в действие после биодеградации исходной молекулы. Протеолитический гидролиз белка ВКМ высвобождает криптические пептиды, которые включают ангиогенные, антимикробные, митогенные и хемотаксические свойства [13, 14]. При этом биопластические материалы на основе внеклеточного матрикса дермы способны индуцировать процесс, называемый «конструктивное ремоделирование» — формирование функциональной ткани соответственно в зоне имплантации [15].

Ограничения исследования

Ограничений исследования не было.

Обобщаемость/экстраполяция

В проведенном исследовании при использовании гидрогеля на основе ВКМ дермы при лечении ожоговых ран на 14-е сутки наблюдалось полное восстановление кожи в пораженной области, было зарегистрировано большое количество фибробластов, а эпидермис был заметно утолщен относительно группы без лечения. Это подтверждается и данными других исследователей, например Н. Fujisaki et al. [16], которые отмечали, что коллагеновые гидрогели, в основном коллаген IV и коллаген I, поддерживают адгезию, пролифе-

рацию и рост фибробластов. Известно, коллаген оказывает положительное влияние на ранние этапы заживления ран, так как способствует агрегации тромбоцитов, стимулирует образование грануляционной ткани на месте раны, поскольку является матрицей для ее образования. Лизис коллагена способствует обогащению раны аминокислотами, что приводит к увеличению биосинтеза пластических веществ.

Так, в исследовании Т.М. Черданцевой и др. [17] в опытной группе отмечались такие морфологические особенности, как отставание увеличения площади грануляционной ткани, меньшее количество тучных клеток, снижение их площади и коэффициент дегрануляции по сравнению с контрольной группой без лечения. Автор отмечала, что в других исследованиях влияния коллагенсодержащих раневых покрытий была выявлена способность коллагена обратимо связывать факторы роста, защищая их от протеолиза, чем объясняется отставание формирования грануляционной ткани в опытной группе. Тем не менее натуральный коллаген имеет плохие механические свойства и слабую устойчивость к биодеградации. Более того, чистый коллаген легко портится из-за бактериальной эрозии во влажной среде [18]. Поэтому исследователи в настоящее время разрабатывают различные методики химической сшивки для улучшения гидрогелей на основе коллагена, но используемые для этого вещества являются достаточно токсичными, что требует дальнейшего научного поиска [4].

Таким образом, дальнейшие исследования применения гидрогеля в качестве терапевтического препарата для ожоговых ран позволят создать высокоэффективное ранозаживляющее средство, обладающее значительными преимуществами среди раневых покрытий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты сравнительного исследования позволили продемонстрировать достаточную эффективность применения гидрогелевого материала на основе дермы в качестве репаранта ожоговых ран по динамике содержания про- и противовоспалительных факторов и получить новые данные о механизмах регенерации кожи и о патогенетической природе возникающих в организме метаболических эффектов в ответ на воздействие гидролизованного коллагена внеклеточного матрикса дермы на пораженные участки кожи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, Badeleh SM, Maleki Y. A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. *Int J Low Extrem Wounds*. 2022;21(1):18–30. <https://doi.org/10.1177/1534734620924857>
2. Богданов С.Б., Афаунова О.Н. Пути совершенствования хирургического лечения пограничных ожогов конечностей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;3:154–159. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-3-154-159>
Bogdanov SB, Afaunova ON. Ways of improving the surgical treatment of borderline limb burns. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;3:154–159 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2016-3-154-159>
3. Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):111. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1212-2>
4. Su J, Li J, Liang J, Zhang K, Li J. Hydrogel Preparation Methods and Biomaterials for Wound Dressing. *Life (Basel)*. 2021;11(10):1016. <https://doi.org/10.3390/life11101016>
5. Lau K, Paus R, Tiede S, Day P, Bayat A. Exploring the role of stem cells in cutaneous wound healing. *Exp Dermatol*. 2009;18(11):921–933. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00942.x>
6. Zhang Y, Jiang M, Zhang Y, Cao Q, Wang X, Han Y, Sun G, Li Y, Zhou J. Novel lignin-chitosan-PVA composite hydrogel for wound dressing. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019;104:110002. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110002>
7. Мелкоян К.И., Козмай Я.А., Русинова Т.В., Чупрынин Г.П., Карташевская М.И., Карташевский И.И., Сторожук С.В., Селезнева И.И., Гуревич К.Г. Применение гидрогеля на основе дермы свиньи для экспериментального лечения поверхностных ран. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(3):54–60. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-54-60>

- Melkonyan KI, Kozmay YaA, Rusinova TV, Chuprynin GP, Kartashevskaya MI, Kartashevsky II, Storozhuk SV, Selezneva II, Gurevich KG. Application of a hydrogel derived from porcine dermis for experimental treatment of superficial wounds. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(3):54–60 (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-3-54-60>
8. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011;32(12):3233–3243. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.057>
 9. Seiser S, Janker L, Zila N, Mildner M, Rakita A, Matiassek J, Bileck A, Gerner C, Paulitschke V, Elbe-Bürger A. Octenidine-based hydrogel shows anti-inflammatory and protease-inhibitory capacities in wounded human skin. *Sci Rep*. 2021;11(1):32. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79378-9>
 10. Chen J, Li M, Yang C, Yin X, Duan K, Wang J, Feng B. Macrophage phenotype switch by sequential action of immunomodulatory cytokines from hydrogel layers on titania nanotubes. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;163:336–345. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.01.007>
 11. Adorno-Cruz V, Liu H. Regulation and functions of integrin $\alpha 2$ in cell adhesion and disease. *Genes Dis*. 2018;6(1):16–24. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.12.003>
 12. de Castro Brás LE, Frangogiannis NG. Extracellular matrix-derived peptides in tissue remodeling and fibrosis. *Matrix Biol*. 2020;(91–92):176–187. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2020.04.006>
 13. Banerjee P, Shanthi C. Cryptic Peptides from Collagen: A Critical Review. *Protein Pept Lett*. 2016;23(7):664–672. <https://doi.org/10.2174/0929866522666160512151313>
 14. Kumai J, Yamada Y, Hamada K, Katagiri F, Hozumi K, Kikkawa Y, Nomizu M. Identification of active sequences in human laminin $\alpha 5$ G domain. *J Pept Sci*. 2019;25(12):e3218. <https://doi.org/10.1002/psc.3218>
 15. Новоселецкая Е.С. Григорьева О.А., Ефименко А.Ю., Калинина Н.И. Внеклеточный матрикс в регуляции дифференцировки стволовых клеток. *Биохимия*. 2019;84(3):232–240. <https://doi.org/10.1134/S0320972519030059>
 - Novoseletskaia ES, Grigorieva OA, Efimenko AY, Kalinina NI. Extracellular Matrix in the Regulation of Stem Cell Differentiation. *Biochemistry (Mosc)*. 2019;84(3):232–240. <https://doi.org/10.1134/S0006297919030052>
 16. Fujisaki H, Adachi E, Hattori S. Keratinocyte differentiation and proliferation are regulated by adhesion to the three-dimensional meshwork structure of type IV collagen. *Connect Tissue Res*. 2008;49(6):426–436. <https://doi.org/10.1080/03008200802324998>
 17. Черданцева Т.М., Чернов И.П., Громова Т.М., Шеломентцев В.В. Морфофункциональные особенности тучных клеток в ожоговой ране при применении коллагеновой матрицы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(1):5–14. <https://doi.org/10.23888/HMJ20221015-14>
 - Cherdantseva TM, Chernov IP, Gromova TM, Shelomentsev VV. Morphofunctional Peculiarities of Mast Cells in Burn Wound with Application of Collagen Matrix. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(1):5–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.23888/HMJ20221015-14>
 18. Liu T, Shi L, Gu Z, Dan W, Dan N. A novel combined polyphenol-aldehyde crosslinking of collagen film—Applications in biomedical materials. *Int J Biol Macromol*. 2017;101:889–895. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.166>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Алексеенко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального государственного

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Preventive Medicine, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University, Russia.

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

ного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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

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

Илья М. Быков — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Russia.

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

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-28-40>

УДК: 616-003.215:546.72:577.21



Влияние глутатион-содержащего динитрозильного комплекса железа на состояние окислительного метаболизма и кристаллогенные свойства плазмы крови крыс: доклиническое экспериментальное исследование

А.К. Мартусевич^{1,2,✉}, А.В. Суровегина^{1,2}, В.В. Кононец³, А.В. Давыдюк², С.П. Перетягин⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603000, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет», пр. Гагарина, д. 97, г. Нижний Новгород, 603117, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева», пр. Минина, д. 24, г. Нижний Новгород, 603155, Россия

⁴ Ассоциация российских озонотерапевтов, ул. Б. Панина, д. 9, г. Нижний Новгород, 603097, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Многогранная регуляторная роль оксида азота в биологических системах предопределяет высокую ценность изучения возможностей внешнего управления уровнем соединения в органах и тканях. Существует несколько принципиально различных путей экзогенной модуляции метаболизма оксида азота. В частности, наиболее перспективным является применение фармакологических доноров. Особое место среди последних принадлежит динитрозильным комплексам железа с различными лигандами, рассматриваемым как естественная депонированная форма оксида азота. **Цель исследования** — изучение действия глутатион-содержащего динитрозильного комплекса железа на параметры окислительного метаболизма и кристаллогенную активность крови крыс. **Методы.** Доклиническое экспериментальное рандомизированное исследование проведено на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой около 250 г. Животные были разделены на 6 групп, состоящих из 10 особей: группа 1 — интактная (без каких-либо манипуляций), группа 2 — в течение 10 дней ежедневно крысам осуществляли внутрибрюшинное введение 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Крысам, включенным в остальные группы, в течение 10 дней ежедневно осуществляли внутрибрюшинное введение 1 мл динитрозильных комплексов железа с глутатионовыми лигандами в изотоническом растворе хлорида натрия с различной концентрацией агента: 0,15 мМ — группа 3; 0,30 мМ — группа 4, 0,45 мМ — группа 5 и 0,60 мМ — группа 6. Итоговым показателем исследования явилась оценка окислительного потенциала и кристаллогенных свойств крови в условиях введения различных доз глутатион-содержащих динитрозильных комплексов железа. В качестве оценочных параметров активности про- и антиоксидантных систем использовали: интенсивность перекисного окисления липидов; общую активность антиоксидантных систем, концентрацию малонового диальдегида. Параметрами оценки собственной кристаллизации служили: индекс структурности фазии, кристаллизуемость, оценка краевой зоны фазии и степень деструкции элементов фазии. Расчет полученных данных проводили при использовании программных комплексов MS Office 2013 (Microsoft Corporation, США), Statistica, v. 10 (StatSoft, США). **Результаты.** В ходе проведенных исследований установлено наличие антиоксидантного эффекта у глутатион-содержащих динитрозильных комплексов железа, причем выраженность этих свойств демонстрирует нелинейную зависимость от их дозы с возможным оптимумом, лежащим в диапазоне 0,3–0,45 мМ. Также выявлена тенденция к активации кристаллогенных свойств данным агентом, соответствующая концентрациям 0,3 и 0,45 мМ. **Заключение.** Проведенные исследования свидетельствуют о наличии антиоксидантного эффекта у глутатион-содержащих динитрозильных комплексов железа, причем выраженность этих свойств демонстрирует зависимость от их дозы с возможным оптимумом, лежащим в диапазоне 0,3–0,45 мМ. Установлено активирующее действие инъекций глутатион-содержащих динитрозильных комплексов железа на кристаллогенный потенциал сыворотки крови здоровых крыс, проявляющееся в увеличении плотности кристаллических элементов и их усложнении, причем, как и для метаболических показателей, максимальная выраженность данной тенденции соответствовала концентрациям 0,3 и 0,45 мМ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота, динитрозильный комплекс железа, плазма крови, свободнорадикальное окисление, кристаллизация

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мартусевич А.К., Суровегина А.В., Кононец В.В., Давыдюк А.В., Перетягин С.П. Влияние глутатион-содержащего динитрозильного комплекса железа на состояние окислительного метаболизма и кристаллогенные свойства плазмы крови крыс: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):28–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-28-40>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение экспериментального исследования одобрено на заседании локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет» (пр. Гагарина, 97, г. Нижний Новгород, 603117, Россия), протокол

© Мартусевич А.К., Суровегина А.В., Кононец В.В., Давыдюк А.В., Перетягин С.П., 2023

№ 2 от 17.02.2017 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/ЕСС и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

ВКЛАД АВТОРОВ: А. К. Мартусевич, А. В. Суrowегина, В. В. Кононец, А. В. Давыдюк, С. П. Перетягин — разработка концепции и дизайна исследования; А. В. Суrowегина, В. В. Кононец, А. В. Давыдюк — сбор данных; А. К. Мартусевич, А. В. Суrowегина — анализ и интерпретация результатов; А. К. Мартусевич, С. П. Перетягин — обзор литературы, проведение статистического анализа; А. К. Мартусевич, А. В. Суrowегина — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; В. В. Кононец, А. В. Давыдюк, С. П. Перетягин — критический пересмотр черновика рукописи. 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:** Мартусевич Андрей Кимович, доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры физиологии и биохимии животных и акушерства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет». Адрес: пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603000, Россия. E-mail: cryst-mart@yandex.ru.

Получена: 10.04.2023 / Получена после доработки: 28.09.2023 / Принята к публикации: 03.11.2023

Effect of a glutathione-containing dinitrosyl iron complex on the oxidative metabolic state and crystallogenic properties of rat blood plasma: a preclinical experimental study

Andrey K. Martusevich^{1,2,✉}, Alexandra V. Surovegina^{1,2}, Vladimir V. Kononets³, Alexey V. Davydyuk², Sergej P. Peretyagin⁴

¹ Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10/1 Minin Square, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

² Nizhny Novgorod State Agrotechnological University, 97 Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603117, Russia

³ Nizhny Novgorod State Technical University named after. R.Ye. Alekseyev, 24 Minin and Pozharsky Ave., Nizhny Novgorod, 603155, Russia

⁴ The Russian Association of Ozone Therapy, 9 B. Panin St., Nizhny Novgorod, 603097, Russia

ABSTRACT

Background: The multifaceted regulatory role of nitric oxide in biological systems predetermines the high value of studying the possibilities of the external control of the compound level in organs and tissues. There are several fundamentally different ways of exogenous modulation of nitric oxide metabolism. The most promising option is the use of pharmacological donors. Dinitrosyl iron complexes (DNIC) with various ligands hold a prominent place among such donors as they are considered as a natural deposited form of nitric oxide. **Objective.** To study the effect of a glutathione-containing dinitrosyl iron complex on the oxidative metabolism parameters and crystallogenic activity of rat blood. **Methods.** A preclinical experimental randomized study was conducted on 60 sexually mature male Wistar rats weighing about 250 g. The animals were divided into 6 groups, each consisting of 10 individuals. Group 1 included intact (without any manipulations) individuals. In group 2, the rats were administered daily intraperitoneal injections of 1 ml. of 0.9% sodium chloride solution for 10 days. The rats included in the other four groups received daily intraperitoneal injections of 1 ml of dinitrosyl iron complexes with glutathione ligands in an isotonic sodium chloride solution with different agent concentrations: 0.15 mM for group 3; 0.30 mM for group 4; 0.45 mM for group 5; 0.60 mM for group 6. The final indicator of the study was the assessment of the oxidative potential and crystallogenic properties of blood under the conditions of administering various doses of glutathione-containing dinitrosyl iron complexes. The following parameters were used to assess the activity of pro- and antioxidant systems: lipid peroxidation intensity; the total activity of antioxidant systems, and malondialdehyde concentration. The parameters for intrinsic crystallization assessment included serum facies structural index, crystallizability, assessment of the marginal facies zone, and the destruction degree of facies elements. The obtained data calculation was performed using the software packages MS Office 2013 (Microsoft Corporation, USA) and Statistica 10 (StatSoft, USA). **Results.** The research established that glutathione-containing dinitrosyl iron complexes have an antioxidant effect. Moreover, the manifestation of these properties demonstrates a non-linear dependence on their dose, with a possible optimum lying in the range of 0.3–0.45 mM. The study also revealed a tendency towards crystallogenic properties activation induced by this agent, corresponding to concentrations of 0.3 and 0.45 mM. **Conclusion.** The undertaken studies indicate the presence of an antioxidant effect in glutathione-containing dinitrosyl iron complexes. The manifestation of these properties demonstrates a dependence on their dose with a possible optimum varying from 0.3 to 0.45 mM. The research has established the activating effect of glutathione-containing dinitrosyl iron complex injections on the crystallogenic potential of the blood serum of healthy rats. This effect consisted in an increase in the density and complexity of crystalline elements. What is more, the maximal manifestation of this tendency (for metabolic indicators as well) corresponded to concentrations of 0.3 and 0.45 mM.

KEYWORDS: nitric oxide, dinitrosyl iron complex, blood plasma, free radical oxidation, crystallization

FOR CITATION: Martusevich AK, Surovegina AV, Kononets VV, Davydyuk AV, Peretyagin SP. Effect of a glutathione-containing dinitrosyl iron complex on the oxidative metabolic state and crystallogenic properties of rat blood plasma: a preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):28–40. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-28-40>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

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

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

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The experimental study was approved by the Local Ethics Committee of Nizhny Novgorod State Agrotechnological University (97 Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, 603117, Russia), Minutes No. 2 of February 2, 2017. The animal housing and handling conditions complied with the ARRIVE (Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments) guidelines and the animal handling rules based on the Declaration of Helsinki, as well as the recommendations contained in EU Directive 86/609/ECC and the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes.

CONTRIBUTION OF THE AUTHORS: A. K. Martusevich, A. V. Surovegina, V. V. Kononets, A. V. Davydyuk, S. P. Peretyagin — concept formulation and study design; A. V. Surovegina, V. V. Kononets, V. V. Davydyuk — data collection; A. K. Martusevich, A. V. Surovegina — analysis and interpretation of the obtained results; A. K. Martusevich, S. P. Peretyagin — literature review and statistical analysis; A. K. Martusevich, A. V. Surovegina — drafting of the manuscript and preparation of its final version; V. V. Kononets, A. V. Davydyuk, S. P. Peretyagin — critical revision of the manuscript. 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:** Andrey K. Martusevich, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of Medical Biophysics Laboratory, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Animals Physiology, Biochemistry and Obstetrics, Nizhny Novgorod State Agrotechnological University. Address: Minina Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603000, Russia. E-mail: cryst-mart@yandex.ru.

Received: 10.04.2023 / **Received after revision:** 28.09.2023 / **Accepted:** 03.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Многогранная регуляторная роль оксида азота в биологических системах предопределяет высокую ценность изучения возможностей внешнего управления уровнем соединения в органах и тканях. Для данного соединения, помимо наиболее известного биологического эффекта — вазодилатационной активности, показано участие в нейротрансмиссии, модификации процессов свертывания крови, осуществлении внутриклеточного киллинга в рамках фагоцитарного «респираторного взрыва», мембранотропное действие и др. [1–4]. При этом важно отметить крайне малое время жизни молекулы монооксида азота, составляющее в среднем 6 секунд в свободном состоянии [5, 6], что предъявляет высокие требования к регуляции метаболизма данного соединения и обеспечивает необходимость присутствия в организме веществ, временно депонирующих NO либо создающих условия для его синтеза в случае необходимости [7, 8].

В настоящее время существует несколько принципиально различных путей экзогенной модуляции NO-метаболизма, в том числе введение в организм субстрата NO-синтазы — L-аргинина, применение селективных ингибиторов данного фермента, влияние на высвобождение соединения, а также использование широкого спектра фармакологических доноров [9–11]. Особое место среди последних принадлежит динитрозильным комплексам железа (ДНКЖ) с различными лигандами, рассматриваемым как естественная депонированная форма оксида азота [12–15]. В то же время биологические эффекты экзогенных ДНКЖ раскрыты недостаточно подробно [16]. Экспериментальные данные, полученные в исследованиях *in vivo* и опубликованные рядом авторов, дают основание полагать наличие у динитрозильных комплексов железа выраженных антиоксидантных свойств [17, 18]. Эта гипотеза была подтверждена при моделировании окислительного

стресса *in vitro* (путем введения в образцы биологической жидкости озонированного физиологического раствора в высокой концентрации) и *in vivo* (при моделировании термической травмы у крыс) [19]. С другой стороны, указанные сведения нуждаются в подтверждении *in vivo* и у здоровых животных.

Цель исследования — изучение действия глутатионсодержащего динитрозильного комплекса железа на параметры окислительного метаболизма и кристаллогенную активность крови крыс.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Эксперимент выполнен на 60 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой около 250 г, полученных из питомника «Столбовая» — филиала федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» в осенне-зимний период.

Размещение и содержание

Животные содержались в условиях вивария Университетской экспериментально-биологической клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России) (далее вивария) в соответствии с руководством ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) и правилами работы с животными на основе положений Хельсинкской декларации и рекомендаций, содержащихся в Директиве ЕС 86/609/ECC и Конвенции Совета Европы по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, на стандартном водном и пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде.

Дизайн исследования

Исследование являлось рандомизированным. Введение препаратов и забор биологического материала осуществлялось в условиях вивария. Лабораторный этап исследований проведен на базе Лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Животные были разделены на 6 групп, состоящих из 10 особей, по методу «конвертов». Группа 1 — интактная (без каких-либо манипуляций), группа 2 — в течение 10 дней ежедневно крысам осуществляли внутрибрюшинное введение 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Крысам, включенным в остальные группы, в течение 10 дней ежедневно осуществляли внутрибрюшинное введение 1 мл динитрозильных комплексов железа с глутатионовыми лигандами в изотоническом растворе хлорида натрия с различной концентрацией агента: 0,15 мМ — группа 3; 0,30 мМ — группа 4, 0,45 мМ — группа 5 и 0,60 мМ — группа 6.

Предварительно проведенный анализ на нормальность распределений для величин возраста и массы крыс в груп-

пах по критерию Шапиро — Уилка показал, что нормального закона распределения нет в трех группах по возрасту ($p < 0,05$) и в одной группе по массе ($p < 0,05$). Для доказательства того факта, что возраст и масса крыс однородны, применялся непараметрический метод сравнения по критерию Краскела — Уоллиса. Данные о центре распределения в виде медианы и квартилей (Q1 — первая квартиль, или 25-й процентиль, и Q3 — третья квартиль, или 75-й процентиль) приведены в таблице 1.

Для возраста и веса различия в значениях медиан для различных групп крыс статистически не значимы: $p = 0,253$ и $p = 0,778$ соответственно.

Критерии соответствия

Критерии включения

В исследование включались крысы линии Wistar массой около 250 г мужского пола в возрасте двух месяцев без видимых патологий в физическом развитии и травм.

Критерии исключения

В исследование не включались животные массой более 250 ± 1 г в возрасте менее 56 и более 64 дней, самки, с визуализируемыми патологиями развития и травмами.

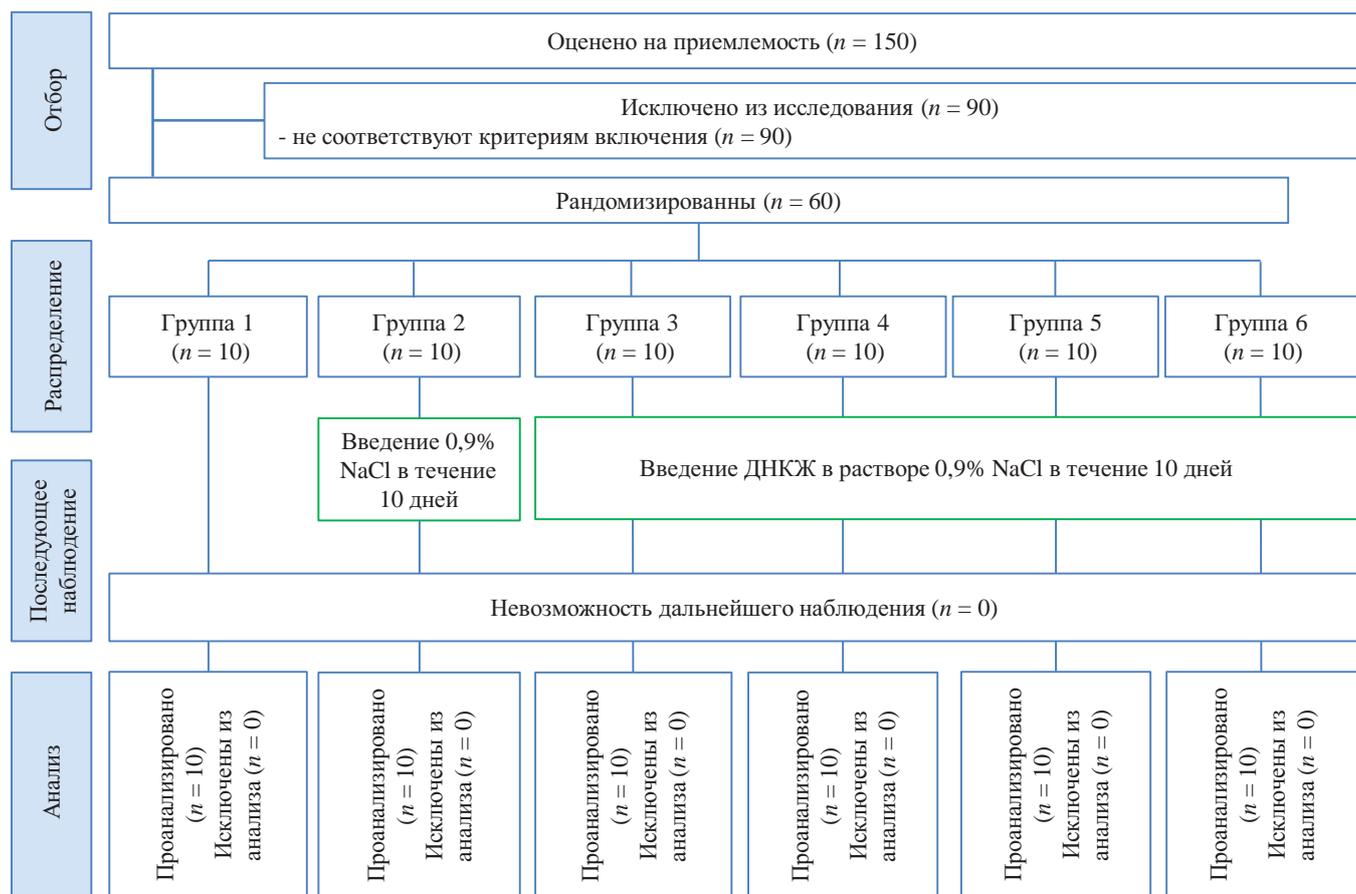


Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE). Сокращения: NaCl — изотонический раствор хлорида натрия; ДНКЖ — динитрозильные комплексы железа с глутатионовыми лигандами.

Fig. 1. Block diagram of the research design

Note: the block diagram was created by the authors (in compliance with the ARRIVE guidelines). Abbreviations: NaCl — isotonic sodium chloride solution; ДНКЖ — dinitrosyl iron complexes with glutathione ligands.

Таблица 1. Медианы, первая и третья квартили ($Me (Q1-Q3)$) для возраста и веса крыс в исследуемых группах
Table 1. Medians, first and third quartiles ($Me (Q1-Q3)$) for the age and weight of rats in the study groups

Величины	Группы						Критерий Краскела — Уоллиса
	1	2	3	4	5	6	
Возраст, дни	57,0 (57,0–60,3)	59,0 (58,0–63,0)	57,0 (56,3–57,0)	57,5 (57,0–60,5)	60,0 (57,0–62,0)	58,5 (57,0–60,5)	0,253
Масса, г	249,8 (249,6–250,2)	250,2 (249,8–250,4)	250,3 (250,0–250,4)	250,2 (250,0–250,4)	250,0 (249,7–250,3)	250,2 (250,2–250,3)	0,778

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: the table was compiled by the authors.

Рандомизация

В соответствии с критериями включения и исключения было отобрано 60 животных. Распределение животных на группы осуществлялась случайным образом («методом конвертов»). Каждому животному был присвоен один из шести номеров группы, извлекаемых из непрозрачного конверта с 60 листками с номером группы. В зависимости от указанной группы в конверте все животные были разделены на шесть групп по 10 животных в каждой.

Обеспечение анонимности данных

Информацией о распределении животных на группы располагал руководитель исследования А. К. Мартусевич. Оценка результатов и анализ полученных данных проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Итоговым показателем исследования явилась оценка кристаллогенных свойств и окислительного потенциала крови в условиях введения различных доз ДНКЖ.

Экспериментальные процедуры

Оценка кристаллогенных свойств и окислительного потенциала крови осуществлялась в биологической жидкости (крови). У животных всех групп проводили получение образцов крови из подъязычной вены, причем у крыс первой (интактной) группы — однократно, а у представителей остальных групп — двукратно (до и сразу по завершении курса воздействий). Введение изучаемых растворов осуществлялось ежедневно в течение 10 дней в объеме 1 мл раствора.

Динитрозильные комплексы железа с глутатионовыми лигандами синтезировали по методике А. Ф. Ванина [20]. Концентрация соединения в физиологическом растворе, определяемая спектрофотометрически при длинах волн 310 и 360 нм по известной экстинкции, составляла 3,1 ммоль/л.

В плазме крови крыс методом Fe^{2+} -индуцированной биофлуоресценции (БХЛ-06, Россия) изучали активность про- и антиоксидантных систем. В качестве оценочных параметров использовали: светосумму биофлуоресценции за 30 с, которую принято рассматривать как индикатор интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) (усл. ед.); общую активность антиоксидантных систем (АОА) (усл. ед.), рассматрива-

емую как критерий интенсивности, а также тангенс угла наклона кинетической кривой хемилуминесценции $tg 2\alpha$; концентрацию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови (ммоль/л).

Кристаллогенные свойства сыворотки крови изучали методом классической кристаллоскопии. Оценка результатов собственной структуризации биологической жидкости осуществляли критерияльно, с использованием специализированной системы параметров [21]: кристаллизуемость (КР) (баллы) — плотность кристаллических элементов в микропрепарате; индекс структурности (ИС) (баллы) — параметр, характеризующий сложность формирующихся структур — от аморфных тел до высоковетвистых дендритов; степень деструкции фации (СДФ) (баллы) — указывает на уровень разрушения элементов микропрепарата; выраженность краевой зоны (КЗ) (баллы).

Уход за животными и мониторинг

Животные содержались в условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. По окончании исследований животных из эксперимента выводили под общей анестезией с применением препаратов тилетамна гидрохлорид в дозировке 60 мг/кг и ксилазина гидрохлорид — 6 мг/кг, внутримышечно.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Числовые выборки проверялись на соответствие нормальному закону распределения с помощью критериев Колмогорова и Смирнова или Шапиро — Уилка. При отклонении от нормальности описательную статистику представляли в виде медианы и первой и третьей квартили $Me (Q1-Q3)$. В случае соответствия нормальности описательную статистику представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При анализе влияния фактора на все группы использовали однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера для выборок с законом распределения, близким к нормальному. Парно сравнивали с помощью критерия Стьюдента для независимых выборок. При анализе влияния фактора на все группы использовали однофакторный дисперсионный анализ по критерию Краскела — Уоллиса для выборок с законом распределения

Таблица 2. Средние значения ($M \pm SD$) показателей окислительного метаболизма в сравниваемых группах животных

Table 2. Mean values ($M \pm SD$) of oxidative metabolism parameters in the compared animal groups

Группы	Показатели окислительного метаболизма		
	ПОЛ (у. е.)	АОА (у. е.)	МДАпл (мМ/л)
Гр. 1 (интактные) ($n = 10$)	$10,57 \pm 1,89$	$0,45 \pm 0,06$	$0,96 \pm 0,32$
Гр. 2 (контроль) ($n = 10$)	$10,88 \pm 1,98$	$0,46 \pm 0,07$	$1,02 \pm 0,25$
Гр. 3 (0,15 мМ) ($n = 10$)	$10,32 \pm 2,61$	$0,48 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,17$
Гр. 4 (0,30 мМ) ($n = 10$)	$8,76 \pm 2,24$	$0,56 \pm 0,12$	$0,73 \pm 0,10$
Гр. 5 (0,45 мМ) ($n = 10$)	$7,53 \pm 2,45$	$0,59 \pm 0,08$	$0,83 \pm 0,13$
Гр. 6 (0,60 мМ) ($n = 10$)	$9,61 \pm 3,31$	$0,51 \pm 0,05$	$0,91 \pm 0,11$
Уровень значимости	$p = 0,049$	$p = 0,005$	$p = 0,050$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: Гр. — группа; у. е. — условные единицы измерения; ПОЛ — перекисное окисление липидов; АОА — общая активность антиоксидантных систем; МДА — концентрация малонового диальдегида.

Note: the table was compiled by the authors. Abbreviations: Гр. — group; с. у. — common units of measurement; LPO — lipid peroxidation; АОА — total activity of antioxidant systems; МДА — malondialdehyde concentration.

не соответствующим нормальному. Парно сравнивали с помощью критерия Манна — Уитни для независимых выборок. Уровень статистической значимости $p \leq 0,05$. Расчеты проводились при использовании программных комплексов MS Office 2013 (Microsoft Corporation, США), Statistica, v. 10 (StatSoft, США). Показатели приведены к нормированному показателю. Средние значения показателей для группы нативных животных приняты за 100%. Данные представлены в виде гистограмм.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что инфузии физиологического раствора, не содержащего изучаемого вещества, не оказывают значимого действия как на интенсивность перекисного окисления липидов в плазме крови крыс, так и на ее общую антиоксидантную активность. Напротив, применение физиологического донора оксида азота во всех используемых дозировках изменяло значения указанных параметров (табл. 2). В частности, интенсивность липопероксидации демонстрировала выраженную статистически значимую зависимость от концентрации вводимых ДНКЖ (по критерию Фишера для однофакторного дисперсионного анализа $p = 0,049$, где в виде фактора выступает концентрация раствора ДНКЖ).

Так, при введении животным минимальной дозы соединения (1 мл 0,15 мМ раствора) не наблюдали значимых отклонений показателя от показателя для группы интактных животных ($p = 0,940$). В случае увеличения концентрации вещества в растворе (0,3 мМ и выше) отмечали снижение интенсивности процессов липопероксидации, достигающее минимума при проведении курса инфузий 0,45 мМ раствора ДНКЖ или у животных группы 5 ($p < 0,05$ по критерию Стьюдента для независимых выборок между парами показателя для группы 5 и показателями для первой, второй и третьей групп животных, кроме групп 4 и 6). Дальнейшее увеличение дозы вводимого донора NO оказывает менее выраженное действие на уровень параметра, что может быть обусловлено формированием избытка вещества за счет частичного разрушения комплексов с высвобождением оксида азота и трансфор-

мацией последнего в пероксинитрит, один из наиболее сильных окислителей-биорадикалов [19, 21].

Средние значения общей антиоксидантной активности плазмы крови оказалась зависимыми от концентрации раствора ДНКЖ. В частности, не наблюдали существенных отличий показателя у крыс, получавших инфузии только физиологического раствора (по критерию Стьюдента $p = 0,915$), тогда как при добавлении в него ДНКЖ в любой из изученных концентраций отмечали увеличение значения указанного параметра (по критерию Фишера для однофакторного дисперсионного анализа $p = 0,005$, где в виде фактора выступает концентрация раствора ДНКЖ) (табл. 2). В наименьшей степени данная тенденция была выражена для минимальной дозы соединения (0,15 мМ). Так, в диапазоне 0,15–0,45 мМ ДНКЖ регистрировали увеличение общей антиоксидантной активности плазмы: для концентраций 0,15; 0,30 и 0,45 мМ оно составило 1,07; 1,24 и 1,31 раза соответственно по отношению к значениям показателя для группы нативных животных. Для группы 6 увеличение составило 1,13 раза. Для групп 4–6 по критерию Стьюдента различия статистически значимы ($p < 0,05$). Дальнейшее нарастание количества вводимого соединения (до 0,6 мМ) обеспечивало обратный эффект: общая антиоксидантная активность в этом случае возрастала лишь на 13% относительно здоровых животных ($p < 0,05$). По нашему мнению, механизм этих сдвигов аналогичен представленному выше в отношении динамики процессов липопероксидации рассматриваемым донором оксида азота.

Результаты биохимиллюминесцентного анализа, характеризующие компоненты окислительного метаболизма, были дополнительно верифицированы путем оценки концентрации стабильного продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (МДА) в плазме крови животных сформированных групп (табл. 2). В частности, по данному параметру не выявлено существенной динамики у крыс, получавших инъекции только физиологического раствора ($p = 0,655$). Также незначительные изменения показателя были зафиксированы в группе животных, которым вводили минимальную

концентрацию ДНКЖ ($p = 0,533$). В то же время двукратное увеличение действующей концентрации соединения (до 0,3 мМ) существенно усиливает степень снижения уровня малонового диальдегида в плазме крови (-24%; $p = 0,049$ по сравнению со здоровыми особями). Аналогичное поведение отмечено и при использовании концентрации 0,45 мМ (-14%; но $p = 0,247$ и статистически не значимо). При этом дальнейшее увеличение дозы ДНКЖ (до 4-кратной от минимальной) способствовало менее выраженному уменьшению уровня изучаемого метаболита перекисного окисления липидов (-5%; $p = 0,717$ и также статистически не значимо). Изменение значения малонового диальдегида по дисперсионному однофакторному анализу, где фактор — концентрация раствора ДНКЖ, статистически значимо ($p = 0,050$).

Так как значения показателей окислительного метаболизма в абсолютных единицах отличались между собой на несколько порядков, то привели все значения к нормированному показателю. Приняли средние значения показателей для группы нативных животных за 100%. Получили гистограмму (рис. 2–4) для всех показателей окислительного метаболизма. Наиболее статистически значимы ($p = 0,005$) изменения для показателя АОА (рис. 3).

Установлено, что введение животным физиологического раствора, не содержащего естественного донора оксида азота, не оказывало значимого воздействия на параметры собственной кристаллизации биологической жидкости. Так, различия значений медиан для показателей между

группами 1 и 2 были статистически незначимы, для показателя ИС по критерию Манна — Уитни $p = 0,650$, для показателя Кр $p = 0,705$, для показателя СДФ $p = 0,706$ и для показателя Кз $p = 0,571$ (табл. 3).

В то же время применение растворов ДНКЖ изменяло значения этих показателей по сравнению с интактными животными. Однако не для всех показателей влияние растворов различной концентрации как фактора было статистически значимым.

В частности, значение медианы показателя индекса структурности фаций сыворотки крови или показателя ИС в сравниваемых группах по критерию Краскела — Уоллиса отличалось, но статистической значимости не показывало $p = 0,306$. Этот параметр отражает сложность структурообразования элементов фации, а диапазон от 1 до 2 усл. ед. характеризуется присутствием в микропрепарате как одиночно-кристаллических, так и дендритных элементов, причем увеличение значения показателя свидетельствует о повышении доли последних в кристаллограмме. Максимальное значение медианы индекса структурности определялось при введении крысам физиологического раствора, включающего 0,3 мМ ДНКЖ (табл. 3 и рис. 5). В этом случае медиана параметра превышала медиану для группы животных с физиологическими значениями в 2,0 раза ($p = 0,029$), что статистически значимо, а значение показателя, достигнутое при концентрации агента 0,15 мМ, превышало также в 2,0 раза, но статистически не значимо ($p = 0,098$). Следует отметить, что при концентрации ДНКЖ

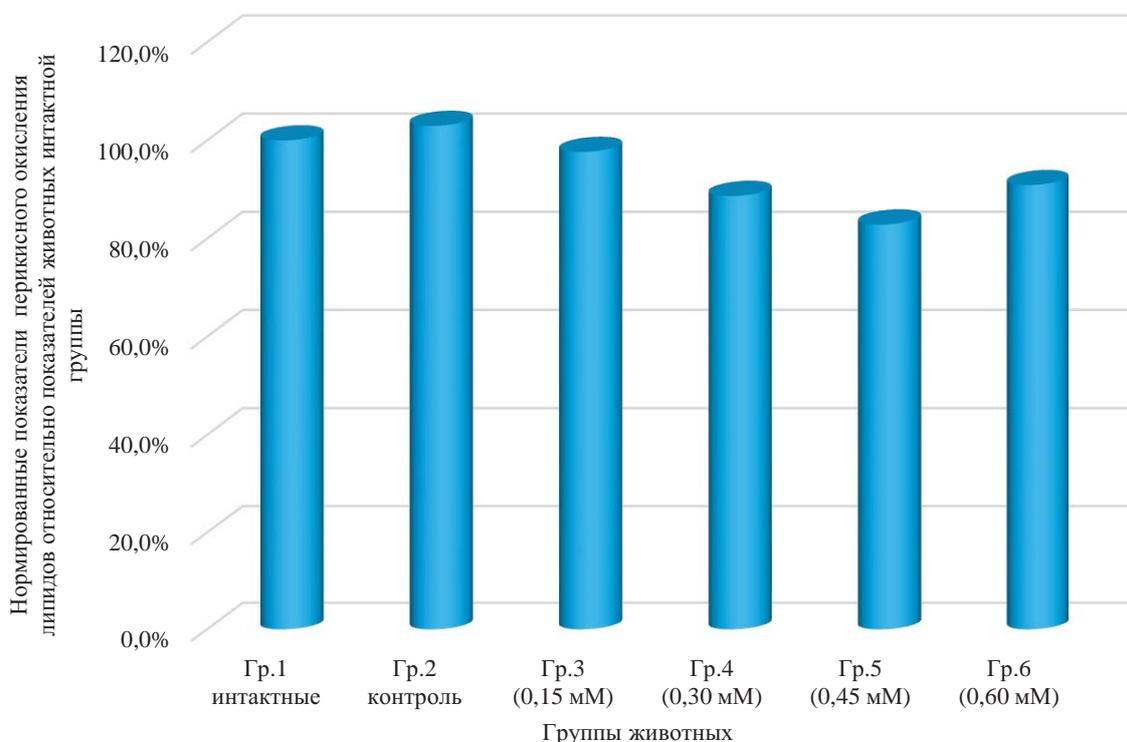


Рис. 2. Нормированные показатели перекисного окисления липидов относительно показателей животных интактной группы

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: Гр. — группа.

Fig. 2. Standardized lipid peroxidation indices relative to those of the intact group animals

Note: the figure was created by the authors. Abbreviation: Гр. — group.

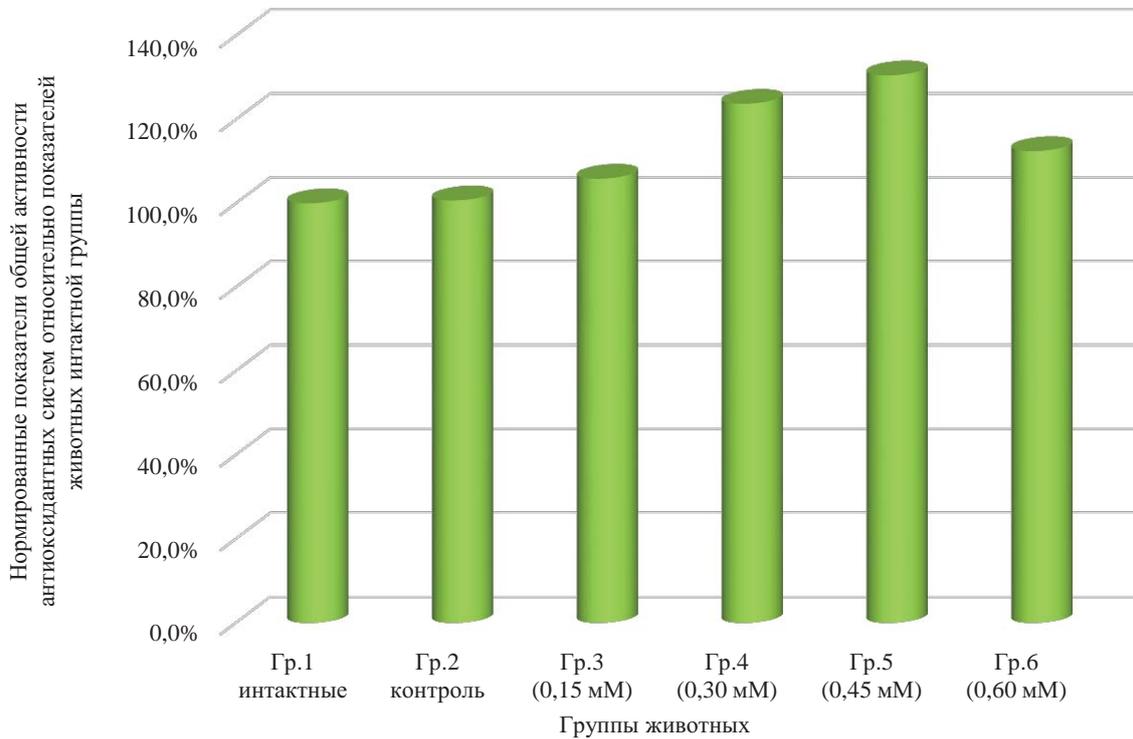


Рис. 3. Нормированные показатели общей активности антиоксидантных систем относительно показателей животных интактной группы

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: Гр. — группа.

Fig. 3. Standardized indices of the total activity of antioxidant systems relative to the indices of the intact group animals

Note: the figure was created by the authors. Abbreviation: Гр. — group.

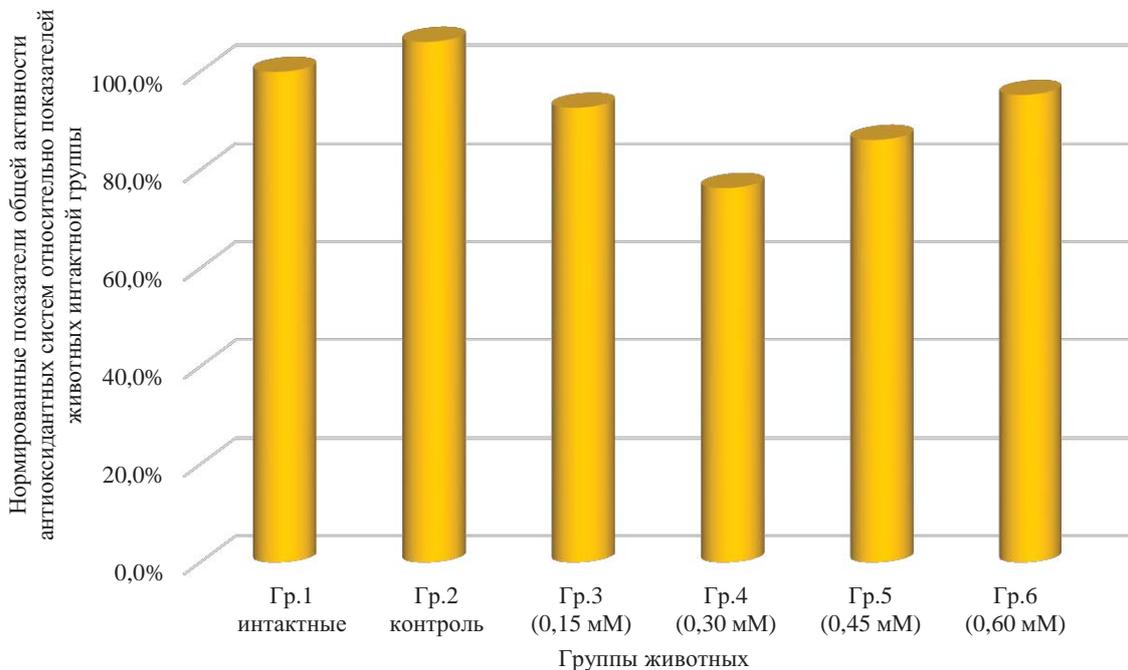


Рис. 4. Нормированные показатели концентрации малонового диальдегида относительно показателей животных интактной группы

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращение: Гр. — группа.

Fig. 4. Standardized indices of malondialdehyde concentration relative to the indices of the intact group animals

Note: the figure was created by the authors. Abbreviation: Гр. — group.

Таблица 3. Медианы, первая и третья квартили ($Me (Q1-Q3)$) показателей собственной кристаллизации в сравниваемых группах животных

Table 3. Medians, first and third quartiles ($Me (Q1-Q3)$) of intrinsic crystallization indices in the compared animal groups

Группы	Показатели собственной кристаллизации			
	ИС (баллы)	Кр (баллы)	СДФ (баллы)	Кз (баллы)
Гр. 1 (интактные) ($n = 10$)	1,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–0,8)	3,0 (2,3–3,0)
Гр. 2 (контроль) ($n = 10$)	1,0 (1,0–2,0)	0,5 (0,0–1,0)	0,0 (0,0–1,0)	2,5 (2,0–3,0)
Гр. 3 (0,15 мМ) ($n = 10$)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–1,8)	1,0 (0,0–1,0)	2,0 (2,0–3,0)
Гр. 4 (0,30 мМ) ($n = 10$)	2,0 (2,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (0,3–1,0)	3,0 (2,3–3,0)
Гр. 5 (0,45 мМ) ($n = 10$)	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,0–2,0)	1,0 (0,0–1,0)	2,5 (2,0–3,0)
Гр. 6 (0,60 мМ) ($n = 10$)	1,5 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–1,0)	3,0 (1,5–3,0)
Уровень значимости	$p = 0,306$	$p < 0,001$	$p = 0,102$	$p = 0,258$

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: Гр. — группа; ИС — индекс структурности; Кр — кристаллизуемость; СДФ — степень деструкции фации; Кз — выраженность краевой зоны микропрепарата.

Note: the table was compiled by the authors. Abbreviations: Гр. — group; c. u. — common units of measurement; ИС — structural index; Кр — crystallizability; СДФ — degree of serum facies destruction; Кз — pronouncedness of the marginal facies zone on the microscope slide.

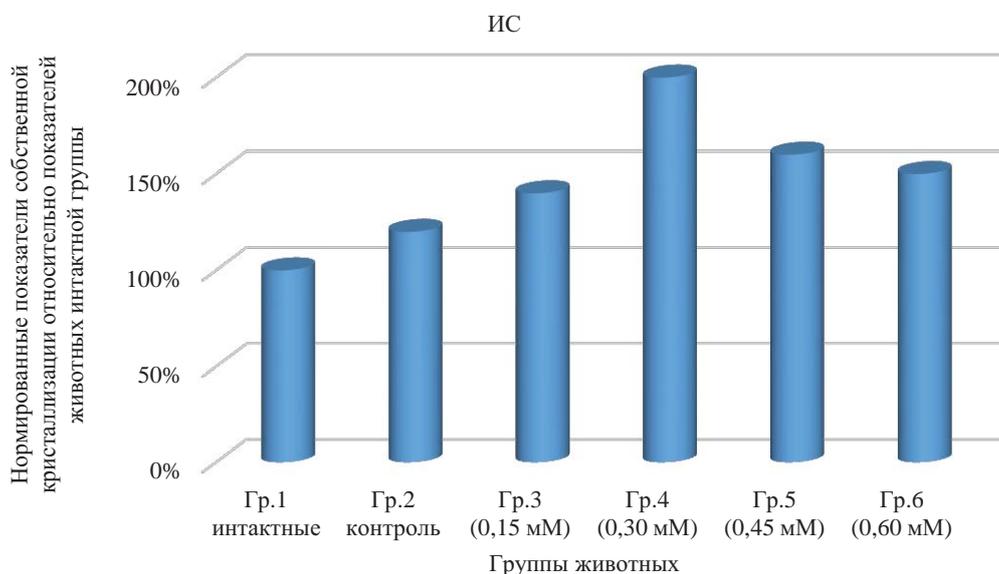


Рис. 5. Нормированные показатели собственной кристаллизации относительно показателей животных интактной группы. Показатель индекса структурности

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: Гр. — группа; ИС — индекс структурности.

Fig. 5. Standardized indices of intrinsic crystallization relative to the indices of the intact group animals. Structural index indicator

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: Гр. — group; ИС — structural index.

0,6 мМ данный показатель, с одной стороны, был больше по значению медианы, чем характерный для интактных крыс, и, с другой стороны меньше, чем значение медианы для группы животных с раствором 0,3 мМ ДНКЖ.

Изменения были зафиксированы и в отношении кристаллизуемости фаций сыворотки крови или показателя Кр — основного количественного критерия оценки собственной кристаллизации последней (табл. 3 и рис. 6). Для этого показателя изменения в соответствии с дисперсионным однофакторным анализом по критерию Краскела — Уоллиса показали большую статистическую значимость влияния фактора концентрации раствора ДНКЖ ($p < 0,001$).

В этом плане значимо, что изменения индексов структурности и кристаллизуемости, выражающиеся в повышении обоих параметров при внутрибрюшинном введении животным ДНКЖ, однонаправлены и указывают на активацию кристаллогенных свойств биологической жидкости. В то же время если наибольшее значение медианы индекса структурности отмечено при использовании ДНКЖ в концентрации 0,3 мМ, то наибольшее значение медианы кристаллизуемости было зарегистрировано при введении 0,45 мМ ДНКЖ (отличие медианы кристаллизуемости для группы 5 по сравнению с медианой кристаллизуемости для интактных животных

статистически значимо; $p = 0,002$). Следует заметить, что и при применении иных концентраций агента изменения параметра существенны.

Влияние концентраций физиологического донора оксида азота на степень деструкции кристаллоскопических фаций в виде медиан присутствует, но статистически не значимо по критерию Краскела — Уоллиса, по которому $p = 0,102$ для всех групп сравнения (табл. 3 и рис. 7). Установлено, что данный показатель увеличивается с увеличением дозы ДНКЖ, однако остается в пределах среднего значения показателя в 0,7 усл. ед. при всех концентрациях, кроме 0,6 мМ. Подобный уровень параметра свидетельствует о слабой выраженности деструктивных процессов при формировании кристаллических элементов фации, косвенно указывая на отсутствие значимого токсического эффекта соединения. Умеренное разрушение структур образца отмечается лишь при введении крысам наиболее высокой из примененных концентраций вещества (0,6 мМ).

Однотипность выявлена и для выраженности краевой белковой зоны микропрепарата при действии различных концентраций ДНКЖ (табл. 3 и рис. 8). Так, при всех используемых дозах соединения регистрировали уменьшение значения медиан данного показателя, однако статистической значимости влияния фактора в виде концентраций ДНКЖ на показатель краевой белковой зоны микропрепарата или показатель Кз не выявлено, т. к. $p = 0,258$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Несмотря на уже установленную многочисленность биологических эффектов ДНКЖ, связанных с возможностью высвобождения ими монооксида азота [1, 22–28],

сравнительно мало внимания уделяется антиоксидантным эффектам соединения. Они были впервые обнаружены нами ранее в экспериментах, выполненных на модели термической травмы [19, 21], а настоящее исследование, проведенное с использованием в качестве тест-биообъекта здоровых лабораторных животных, позволило визуализировать этот эффект. По нашему мнению, он складывается из двух компонентов: непосредственных антиоксидантных свойств самих динитрозильных комплексов железа и соответствующей активности глутатионовых лигандов. В совокупности это и способно обеспечить функционирование ДНКЖ как фармакологического агента с выраженным антиоксидантным потенциалом.

Ограничения исследования

В рамках проведенного исследования был учтен фактор инъектирования животных физиологическим раствором без изучаемого агента (динитрозильных комплексов железа), однако для тестирования был выбран ограниченный диапазон доз соединения (от 0,15 до 0,60 мМ). На основании предшествующих исследований предполагалось, что этот диапазон соответствует наибольшей биорегуляторной активности вещества, однако выход за его пределы может дать дополнительную информацию о биологических эффектах ДНКЖ в более широком диапазоне доз. Кроме того, в связи с необходимостью максимального уменьшения количества групп животных по соображениям биоэтики нами были использованы только 4 концентрации соединения. При увеличении количества точек внутри рассматриваемого диапазона могут быть получены дополнительные данные, уточняющие выделенные зависимости «доза — эффект».

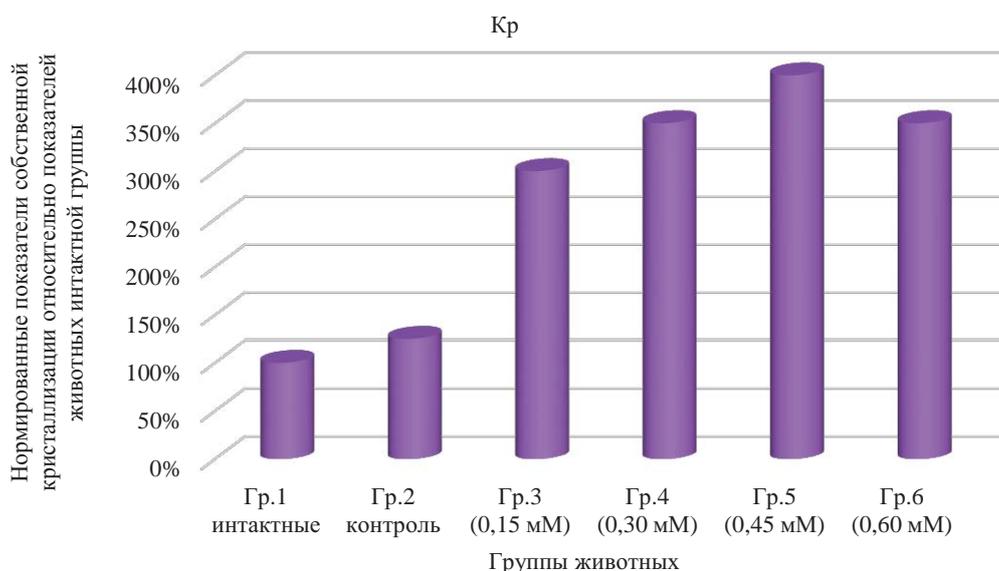


Рис. 6. Нормированные показатели собственной кристаллизации относительно показателей животных интактной группы. Показатель кристаллизуемости

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: Гр. — группа; Кр — кристаллизуемость.

Fig. 6. Standardized indices of intrinsic crystallization relative to the indices of the intact group animals. Crystallizability index

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: Гр. — group; Кр — crystallizability.

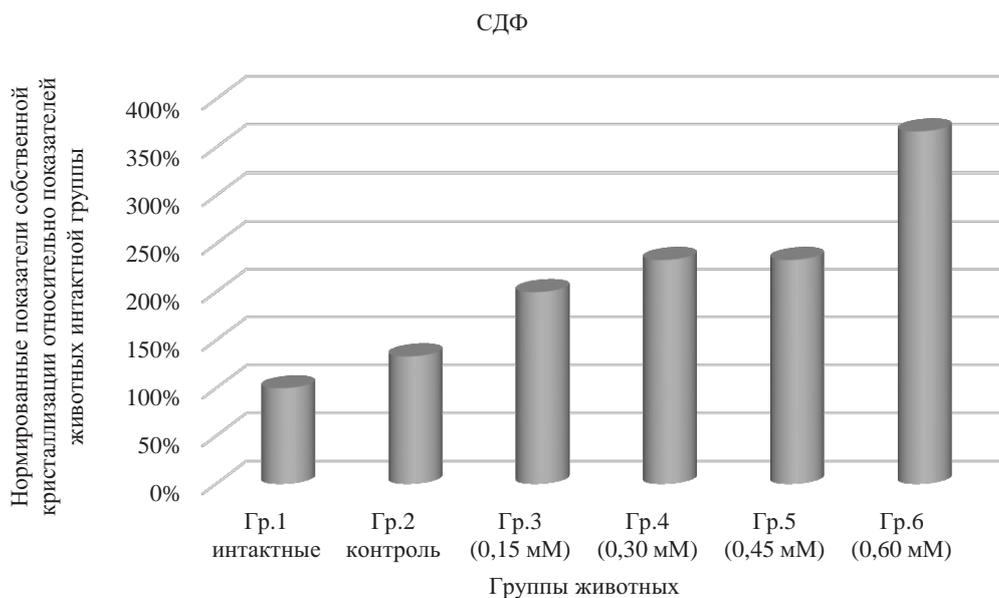


Рис. 7. Нормированные показатели собственной кристаллизации относительно показателей животных интактной группы. Степень деструкции фаций

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: Гр. — группа; СДФ — степень деструкции фаций.

Fig. 7. Standardized indices of intrinsic crystallization relative to the indices of the intact group animals. Degree of facies destruction

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: Гр. — group; СДФ — degree of facies destruction.

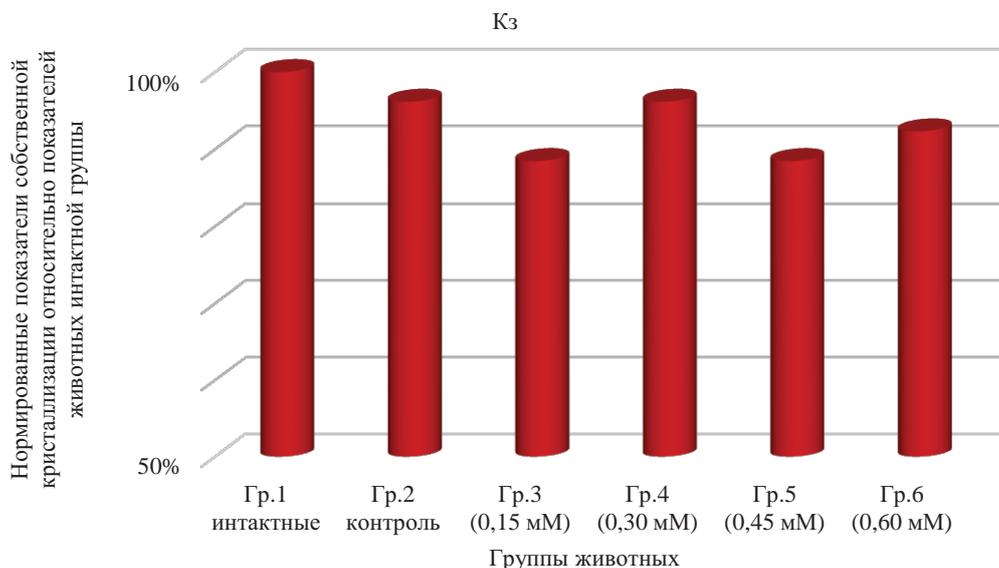


Рис. 8. Нормированные показатели собственной кристаллизации относительно показателей животных интактной группы. Выраженность краевой зоны

Примечание: рисунок выполнен авторами. Сокращения: Гр. — группа; Кз — выраженность краевой зоны.

Fig. 8. Standardized indices of intrinsic crystallization relative to the indices of the intact group animals. Pronouncedness of the marginal serum facies zone

Note: the figure was created by the authors. Abbreviations: Гр. — group; Кз — pronouncedness of the marginal facies zone.

Обобщаемость/экстраполяция

Известно, что ДНКЖ, используемые в качестве естественного донора азота, могут выступать стимуляторами коррекции антиоксидантного статуса путем качественного угнетения процессов свободнорадикального окисления липидов [18, 19, 21]. В данном эксперименте

было выявлено, что показатели интенсивности перекисного окисления липидов дозозависимо снижались относительного таковых у интактных животных по мере увеличения концентрации агента ДНКЖ. Однако исключением стала наивысшая использованная концентрация (0,6 мМ), повлиявшая на показатель ПОЛ в плазме крови в меньшей

степени, чем предшествующая доза ДНКЖ (0,45 мМ), но и в этом случае наблюдалось снижение показателя относительно аналогичного у интактных крыс. Анализ уровня малонового диальдегида в плазме крови также подтвердил снижение и ослабление интенсификации ПОЛ с увеличением вводимой концентрации ДНКЖ. Сходная тенденция изменений фиксировалась и в отношении параметра общей антиоксидантной активности плазмы крови. Способность ДНКЖ к антиоксидантному воздействию обусловлена возможностью комплексов перехвата свободных радикалов и последующего восстановления оксоферрильной формы миоглобина. Перехват O_2^- , образующийся в ходе разложения супероксида, является характерным для ДНКЖ с тиол-содержащими лигандами [29, 30].

В отношении кристаллогенных свойств сыворотки крови крыс были зафиксированы изменения, свидетельствующие о положительном влиянии введения ДНКЖ в концентрациях 0,3 и 0,45 мМ. Это выражалось в повышении ключевых параметров: индекса структурности и кристаллизуемости фаций. При этом индикаторы воз-

можного токсического воздействия используемого агента (показатели степени деструкции фации и выраженности краевой белковой зоны) продемонстрировали умеренные отклонения в сравнении с аналогичными у интактных животных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом проведенные исследования свидетельствуют о наличии антиоксидантного эффекта у глутатион-содержащих ДНКЖ, причем выраженность этих свойств демонстрирует зависимость от их дозы с возможным оптимумом, лежащим в диапазоне 0,3–0,45 мМ (доза агента — 2,86–4,29 мкг/г массы животного). Установлено активизирующее действие инъекций глутатион-содержащих ДНКЖ на кристаллогенный потенциал сыворотки крови здоровых крыс. Оно проявилось в увеличении плотности кристаллических элементов и их усложнении, причем как и для метаболических показателей, максимальная выраженность данной тенденции соответствовала концентрациям 0,3 и 0,45 мМ.

СПИСОК ЛИТЕАТУРЫ / REFERENCES

- Saldanha C. Physiological role of erythrocyte nitric oxide. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2016;64(4):517–520. <https://doi.org/10.3233/CH-168028>
- Piacenza L, Zeida A, Trujillo M, Radi R. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1881–1906. <https://doi.org/10.1152/physrev.00005.2022>
- Soundararajan L, Dharmarajan A, Samji P. Regulation of pleiotropic physiological roles of nitric oxide signaling. *Cell Signal.* 2023;101:110496. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110496>
- Maher A, Abdel Rahman MF, Gad MZ. The Role of Nitric Oxide from Neurological Disease to Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1007:71–88. https://doi.org/10.1007/978-3-319-60733-7_5
- Radi R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(23):5839–5848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804932115>
- Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, Bazer FW, Rhoads JM. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167–187. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74180-8_10
- Tejero J, Shiva S, Gladwin MT. Sources of Vascular Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species and Their Regulation. *Physiol Rev.* 2019;99(1):311–379. <https://doi.org/10.1152/physrev.00036.2017>
- Li W, Wang D, Lao KU, Wang X. Inclusion Complexation of S-Nitrosoglutathione for Sustained Nitric Oxide Release from Catheter Surfaces: A Strategy to Prevent and Treat Device-Associated Infections. *ACS Biomater Sci Eng.* 2023;9(3):1694–1705. <https://doi.org/10.1021/acsbio-materials.2c01284>
- Gupta KJ, Kolbert Z, Durner J, Lindermayr C, Corpas FJ, Brouquisse R, Barroso JB, Umbreen S, Palma JM, Hancock JT, Petrivalsky M, Wendehehenne D, Loake GJ. Regulating the regulator: nitric oxide control of post-translational modifications. *New Phytol.* 2020 Sep;227(5):1319–1325. <https://doi.org/10.1111/nph.16622>
- Barandov A, Ghosh S, Jasanoff A. Probing nitric oxide signaling using molecular MRI. *Free Radic Biol Med.* 2022;191:241–248. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.042>
- Wu M, Lu Z, Wu K, Nam C, Zhang L, Guo J. Recent advances in the development of nitric oxide-releasing biomaterials and their application potentials in chronic wound healing. *J Mater Chem B.* 2021;9(35):7063–7075. <https://doi.org/10.1039/d1tb00847a>
- Vanin AF. Physico-Chemistry of Dinitrosyl Iron Complexes as a Determinant of Their Biological Activity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10356. <https://doi.org/10.3390/ijms221910356>
- Tat'yanenko LV, Sanina NA, Dobrokhotova OV, Kotelnikov AI, Goryachev NS, Pihteleva II, Kozub GI, Kondrateva TA. Action of Iron Nitrosyl Complexes, NO Donors, on the Activity of Sarcoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase and Cyclic Guanosine Monophosphate Phosphodiesterase. *Dokl Biochem Biophys.* 2018;478(1):8–13. <https://doi.org/10.1134/S1607672918010039>
- Vanin AF. Dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands as a “working form” of endogenous nitric oxide. *Nitric Oxide.* 2016;54:15–29. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2016.01.006>
- Borodulin RR, Kubrina LN, Mikoyan VD, Poltorakov AP, Shvydkiy VO, Burbaev DSh, Serezhenkov VA, Yakhontova ER, Vanin AF. Dinitrosyl iron complexes with glutathione as NO and NO⁺ donors. *Nitric Oxide.* 2013;29:4–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2012.11.001>
- Vanin AF. EPR Characterization of Dinitrosyl Iron Complexes with Thiol-Containing Ligands as an Approach to Their Identification in Biological Objects: An Overview. *Cell Biochem Biophys.* 2018;76(1–2):3–17. <https://doi.org/10.1007/s12013-017-0811-8>
- Titov VY, Dolgorukova AM, Osipov AN, Kochish II. Putative Role of Ligands of DNIC in the Physiological Action of the Complex. *Bull Exp Biol Med.* 2021;171(5):606–610. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05278-1>
- Ходос М.Я., Казаков Ян.Е., Видревич М.Б., Брайнина Х.З. Окислительный стресс и его роль в патогенезе. Вестник уральской медицинской академической науки. 2017;14(4):381–398. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398>
- Khodos MYa, Kazakov YaE, Vidrevich MB, Brainina KhZ. Oxidative stress and its role in pathogenesis. *Journal of Ural Medical Academic Science.* 2017;14(4):381–398 (In Russ.). <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2017-14-4-381-398>
- Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Перетягин С.П. Оценка модификации каталитических свойств альдегиддегидрогеназы эритроцитов крыс в условиях ингаляционного воздействия оксида азота. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2016;161(1):4–6. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3331-4>
- Martusevich AK, Solov'eva AG, Peretyagin SP. Modification of the Catalytic Properties of Erythrocyte Aldehyde Dehydrogenase in Rats after Nitric Oxide Inhalation. *Bull Exp Biol Med.* 2016;161(1):4–6. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3331-4>
- Мартусевич А.К., Давыдюк А.В., Мартусевич А.А., Ковалева Л.К. Влияние физиологического донора оксида азота на окислительный метаболизм крови крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017;163(5):602–604. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3858-z>
- Martusevich AK, Davydyuk AV, Martusevich AA, Kovaleva LK. Effects of Physiological Nitric Oxide Donor on Oxidative Metabolism in Rat Blood. *Bull Exp Biol Med.* 2017;163(5):602–604. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3858-z>
- Vanin AF, Borodulin RR, Mikoyan VD. Dinitrosyl iron complexes with natural thiol-containing ligands in aqueous solutions: Syn-

- thesis and some physico-chemical characteristics (A methodological review). *Nitric Oxide*. 2017;66:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.02.005>
22. Martusevich A., Kovaleva L., Karuzin K., Feofilova M., Bocharin I., Surovegina A., Nazarov V., Kashirina A. Digital technology for processing dried drops of biofluids. *Archiv Euromedica*. 2022;12(2):9–11. <http://dx.doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/2.2>
 23. Vanin AF. Positive (Regulatory) and Negative (Cytotoxic) Effects of Dinitrosyl Iron Complexes on Living Organisms. *Biochemistry (Mosc)*. 2022;87(11):1367–1386. <http://dx.doi.org/10.1134/S0006297922110153>
 24. Igrunkova A, Fayzullin A, Serejnikova N, Lipina T, Pekshev A, Vanin A, Zaborova V, Budanova E, Shestakov D, Kastyro I, Shekhter A. Beneficial Effects of Dinitrosyl Iron Complexes on Wound Healing Compared to Commercial Nitric Oxide Plasma Generator. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4439. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24054439>
 25. Borodulin RR, Kubrina LN, Shvydkiy VO, Lakomkin VL, Vanin AF. A simple protocol for the synthesis of dinitrosyl iron complexes with glutathione: EPR, optical, chromatographic and biological characterization of reaction products. *Nitric Oxide*. 2013;35:110–115. <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2013.08.007>
 26. Thomas DD, Corey C, Hickok J, Wang Y, Shiva S. Differential mitochondrial dinitrosyliron complex formation by nitrite and nitric oxide. *Redox Biol*. 2018;15:277–283. <http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2017.12.007>
 27. Pisarenko O, Studneva I, Timoshin A, Veselova O. Protective efficacy of dinitrosyl iron complexes with reduced glutathione in cardioplegia and reperfusion. *Pflugers Arch*. 2019;471(4):583–593. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-018-02251-2>
 28. Mikoyan VD, Burgova EN, Borodulin RR, Vanin AF. The binuclear form of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands in animal tissues. *Nitric Oxide*. 2017;62:1–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.niox.2016.10.007>
 29. Padmaja S, Huie RE. The reaction of nitric oxide with organic peroxy radicals. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993;195(2):539–544. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1993.2079>
 30. Vladimir T, Anatoly O, Larisa I, Vladimir P, Anna D, Anna O. Hypothetical mechanism of light action on nitric oxide physiological effects. *Lasers Med Sci*. 2021;36(7):1389–1395. <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-020-03169-x>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мартусевич Андрей Кимович ✉ — доктор биологических наук, доцент, руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры физиологии и биохимии животных и акушерства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет».

<https://orcid.org/0000-0002-0818-5316>

Суровегина Александра Владимировна — лаборант-исследователь лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; аспирант кафедры физиологии и биохимии животных и акушерства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Andrey K. Martusevich ✉ — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Head of Medical Biophysics Laboratory, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; Professor, Department of Animals Physiology, Biochemistry and Obstetrics, Nizhny Novgorod State Agrotechnological University.

<https://orcid.org/0000-0002-0818-5316>

Alexandra V. Surovegina — clinical research assistant, Medical Biophysics Laboratory, University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; postgraduate student, Department of Animals Physiology, Biochemistry and Obstetrics, Nizhny Novgorod State Agrotechnological University.

<https://orcid.org/0000-0003-4460-5434>

высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет».

<https://orcid.org/0000-0003-4460-5434>

Кононец Владимир Владимирович — заведующий кафедрой физического воспитания федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный технический университет им. П.Е. Алексеева».

<https://orcid.org/0000-0003-4324-9888>

Давыдюк Алексей Викторович — кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры физиологии и биохимии животных и акушерства федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Нижегородский государственный агротехнологический университет».

<https://orcid.org/0009-0003-0768-5145>

Перетягин Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, президент Ассоциации российских озонотерапевтов.

<https://orcid.org/0000-0001-7799-1234>

Vladimir V. Kononets — Head of the Physical Education Department, Nizhny Novgorod State Technical University named after R.Ye. Alexeyev.

<https://orcid.org/0000-0003-4324-9888>

Alexey V. Davydyuk — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Department of Animals Physiology, Biochemistry and Obstetrics, Nizhny Novgorod State Agrotechnological University.

<https://orcid.org/0009-0003-0768-5145>

Sergey P. Peretyagin — Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Association of Ozone Therapy.

<https://orcid.org/0000-0001-7799-1234>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-41-55>

УДК: 616.8-091:677.499

Применение раневых покрытий на основе хитозана при местном лечении ранений паренхиматозных органов: доклиническое экспериментальное исследование

С.Е. Гуменюк¹, Д.И. Ушмаров¹, О.Ю. Шокель¹, А.С. Гуменюк¹, М.А. Матосян¹, Е.А. Шевченко¹, А.А. Веревкин¹, Гамдан Аль-Харази², Д.А. Доменюк³, О.А. Алуханян¹

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

² Государственный Сананский университет, г. Сана, Йеменская Арабская Республика

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, д. 310, г. Ставрополь, 355017, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Несмотря на все достижения медицинской науки первой четверти XXI столетия, травмы различного генеза с повреждениями паренхиматозных органов остаются одним из актуальных вопросов urgentной хирургии. Одним из путей решения проблем повышения качества лечения пациентов с такой патологией является разработка новых раневых покрытий или модификация свойств уже существующих. В числе основных требований, предъявляемых к таким покрытиям, находится и их гемостатическая эффективность. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ эффективности разрабатываемых биодеградируемых раневых покрытий на основе хитозана при лечении экспериментальных ран паренхиматозных органов. **Методы.** Для формирования экспериментальных ран паренхиматозных органов использовали лабораторных животных (кролики-самцы массой 2900 ± 150 г). Раны печени выполняли по собственной методике, с созданием дефекта ткани заданного объема, или формировали резаную линейную рану с фиксированными параметрами, после чего применяли разрабатываемое раневое покрытие. В контрольной группе животных в качестве раневого покрытия применяли коллагеновую гемостатическую губку. Содержание животных, использовавшихся в эксперименте, проводилось в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики». В эксперименте изучали свойства двух образцов раневых покрытий, разрабатываемых на основе модифицированного хитозана Chitosan Soft (Ch-S) и Chitosan Hard (Ch-H), обладающих различными свойствами, обусловленными различными параметрами их структуры. Применение метода ультразвукового контроля области экспериментальной раны с визуализацией образцов исследуемого материала в процессе биодеградации позволило более детально изучить особенности течения раневого процесса. Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики, включая вычисление средних величин (M), стандартных ошибок средних величин ($\pm m$). Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение, равное $p < 0,05$. Гистоморфологическое исследование образцов проводили по классическим методикам. **Результаты.** Проведенное экспериментальное исследование на лабораторных животных при лечении ран печени с последующей комплексной оценкой полученных результатов выявило у разрабатываемых раневых покрытий высокую эффективность по сравнению с контролем. Были подтверждены прогнозируемые при разработке образцов раневых покрытий параметры: устойчивая гемостатическая и каркасная функции, биодеградируемость, адгезивность и стимулирующее действие на биорепаративные процессы в зоне повреждения. Дополнительно в процессе исследования был адаптирован алгоритм ультразвукового контроля *in vivo* на животных в оценке динамики раневого процесса и биодеградации исследуемых раневых покрытий при ранениях паренхиматозных органов в эксперименте, ранее применявшийся нами при исследовании динамики раневого процесса в мягких тканях. **Заключение.** Разработанные образцы раневых покрытий на основе хитозана показали эффективность на экспериментальной модели раневого процесса в паренхиматозных органах. Применение ультразвукового метода контроля процесса биодеградации исследуемого раневого покрытия, а также динамики раневого процесса в ткани печени позволило выявить соответствие визуализируемого изображения и гистоморфологической картины исследуемых тканей, структуры и свойств раневого покрытия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лечение раны, модель раны, паренхиматозные органы, биополимеры, раневое покрытие, морфометрия раны, хирургия, хитозан

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гуменюк С.Е., Ушмаров Д.И., Шокель О.Ю., Гуменюк А.С., Матосян М.А., Шевченко Е.А., Веревкин А.А., Алуханян О.А., Гамдан Аль-Харази, Доменюк Д.А. Применение раневых покрытий на основе хитозана при местном лечении ранений паренхиматозных органов: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):41–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-41-55>

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта № МФИ-20.1/71.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Гуменюк С.Е., Ушмаров Д.И., Шокель О.Ю., Гуменюк А.С., Матосян М.А., Шевченко Е.А., Веревкин А.А., Алуханян О.А., Гамдан Аль-Харази, Доменюк Д.А., 2023

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение исследования 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 № 63 от 21.05.2018 г. Условия содержания животных и работы с ними соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, директиве Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», утвержденному Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.Ю. Шокель, А.С. Гуменюк, М.А. Матосян, Е.А. Шевченко, А.А. Веревкин, О.А. Алуханян, Гамдан Аль-Харази, Д.А. Доменюк — разработка концепции и дизайна исследования; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.Ю. Шокель, А.С. Гуменюк, М.А. Матосян, А.А. Веревкин, О.А. Алуханян — сбор данных; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.А. Алуханян — анализ и интерпретация результатов; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, О.Ю. Шокель, А.С. Гуменюк, Е.А. Шевченко, А.А. Веревкин, Гамдан Аль-Харази, Д.А. Доменюк — обзор литературы, проведение статистического анализа; С.Е. Гуменюк, Д.И. Ушмаров, А.С. Гуменюк — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; О.Ю. Шокель, М.А. Матосян, Е.А. Шевченко, А.А. Веревкин, О.А. Алуханян, Гамдан Аль-Харази, Д.А. Доменюк — 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:** Гуменюк Сергей Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: GSE@mail.ru.

Получена: 27.04.2023 / Получена после доработки: 23.09.2023 / Принята к публикации: 01.11.2023

Application of chitosan-based wound dressings in local treatment of parenchymal organ wounds: a preclinical experimental study

Sergey E. Gumenyuk^{1,✉}, Denis I. Ushmarov¹, Olga Yu. Shokel¹, Alexander S. Gumenyuk¹, Mariam A. Matosyan¹, Elizaveta A. Shevchenko¹, Alexander A. Verevkin¹, Ghamdan Al-Harazi³, Dmitry A. Domenyuk⁴, Ovik A. Alukhanyan¹

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

² Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russia

³ Sana'a University, Sana'a, Yemen Arab Republic

⁴ Stavropol State Medical University, Mira str., 310, Stavropol, 355017, Russia

ABSTRACT

Background. Injuries of various origins with damage to parenchymal organs remain one of the urgent issues of emergency surgery, despite all the achievements of medical science of the first quarter of the XXI century. One way to improve the quality of treatment for patients with this pathology consists in developing new wound dressings or modifying the properties of existing ones. Hemostatic efficacy is claimed to be one of the main requirements for such dressings. **Objective.** To perform a comparative analysis of the efficacy of the developed biodegradable wound dressings based on chitosan in the treatment of experimental wounds of parenchymal organs. **Methods.** The study involved laboratory animals (male rabbits weighing 2900 ± 150 g) to form experimental wounds of parenchymatous organs. The methodology involved wounding the liver via internal method, with the creation of a tissue defect of a given volume, or forming a linear incised wound with fixed parameters followed by application of a developed wound dressing. In the control group of animals, a collagen hemostatic sponge was used as a wound dressing. The animals used in the experiment were kept in accordance with GOST 33044-2014 "Principles of good laboratory practice". The experiment involved studying the properties of two samples of wound dressings developed on the basis of modified Chitosan Soft (Ch-S) and Chitosan Hard (Ch-H) chitosan, having different properties due to their different structural parameters. The applied ultrasound control of the experimental wound area, with visualization of the samples of the investigated material in the process of biodegradation, enabled the features of the wound process to be studied in more detail. Statistical processing of the study results was carried out by methods of variational statistics, including the calculation of mean values (M), standard errors of mean values ($\pm m$). The criterion of the level of statistical significance considered a value of $p < 0.05$. Histomorphological examination of samples was carried out using classical methods. **Results.** An experimental study conducted on laboratory animals in the treatment of liver wounds, followed by a comprehensive assessment of the results obtained, revealed high efficacy in the developed wound dressings in comparison with the control. The following parameters predicted in the development of wound dressing samples were confirmed: stable hemostatic and scaffold functions, biodegradability, adhesiveness and stimulating effect on bioreparative processes in the wound area. In addition, the ultrasound control algorithm *in vivo* was adapted in animals to assess the dynamics of the wound process and biodegradation of the studied wound dressings in wounds of parenchymal organs in the experiment, previously used in studying the dynamics of the wound process in soft tissues. **Conclusion.** The developed samples of chitosan-based wound dressings proved their efficacy in an experimental model of the wound process in parenchymal organs. The

applied ultrasonic method for monitoring the biodegradation of the studied wound dressing, as well as the dynamics of the wound process in the liver tissue, revealed the correspondence between the visualized image and the histomorphological picture of the studied tissues, the structure and properties of the wound dressing.

KEYWORDS: wound healing, wound model, parenchymal organs, biopolymers, wound dressing, wound morphometry, surgery, chitosan

FOR CITATION: Gumenyuk SE, Ushmarov DI, Shokel OYu, Gumenyuk AS, Matosyan MA, Shevchenko EA, Verevkin AA, Alukhanyan OA, Ghamdan Al-Harazi, Domenyuk DA. Application of chitosan-based wound dressings in local treatment of parenchymal organ wounds: a preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):41–55. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-41-55>

FUNDING: The study was carried out with the financial support of the Kuban Science Foundation within the framework of the scientific project No. MFI-20.1/71.

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.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved by the Independent Committee for Ethics of Kuban State Medical University (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), Minutes No. 63 of May 21, 2018. The laboratory animal care has been organised in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on the Animal Welfare, Directive 2010/63/EU “On the protection of animals used for scientific purposes” of 22 September 2010, GOST 33044-2014 “Principles of good laboratory practice”, approved by the Federal Agency on Technical Regulating and Metrology (order No. 1700-St, November 20, 2014).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.Yu. Shokel, A.S. Gumenyuk, M.A. Matosyan, E.A. Shevchenko, A.A. Verevkin, O.A. Alukhanyan, Ghamdan Al-Harazi, D.A. Domenyuk — concept statement and contribution to the scientific layout; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.Yu. Shokel, A.S. Gumenyuk, M.A. Matosyan, A.A. Verevkin, O.A. Alukhanyan — data collection; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.A. Alukhanyan — analysis and interpretation of the results; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, O.Yu. Shokel, A.S. Gumenyuk, E.A. Shevchenko, A.A. Verevkin, Ghamdan Al-Harazi, D.A. Domenyuk — literature review, statistical analysis; S.E. Gumenyuk, D.I. Ushmarov, A.S. Gumenyuk — drafting the manuscript and preparing its final version; O.Yu. Shokel, M.A. Matosyan, E.A. Shevchenko, A.A. Verevkin, O.A. Alukhanyan, Ghamdan Al-Harazi, D.A. Domenyuk — 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:** Sergey E. Gumenyuk — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: GSE@mail.ru.

Received: 27.04.2023 / **Revised:** 23.10.2023 / **Accepted:** 01.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на всю важность технического прогресса для развития человечества, он имеет и некоторые отрицательные стороны. Широкое распространение и глобальное усовершенствование механизации средств производства, систематическое внедрение средств и методов автоматизации различных производственных процессов, прежде всего в химической, энергетической и машиностроительной сферах, а также повсеместное использование технических средств в быту не могут не сказаться на росте случаев травматизации населения [1–5].

В результате дорожно-транспортных происшествий во всех странах мира в настоящее время ежегодно гибнет около 1,3 миллиона человек — более 2 человек в минуту. Смерти в результате ДТП ежегодно обходятся странам примерно в 3% ВВП¹.

Обстоятельства и механизм получения ранений чрезвычайно разнообразны. Помимо травматических повреждений мирного времени в настоящее время, к сожалению, не прекращаются локальные военные конфликты, гражданские протесты, сопровождающиеся массовыми беспорядками, растет число криминальных преступлений и террористических атак, которые также приводят к различным травматическим поражениям.

Абдоминальная травма составляет 36,4% от всего числа травм в мирное время и до 43% — в военное. Наиболее частыми причинами повреждения внутренних органов в мирное время являются дорожно-транспортные происшествия — 46%, кататравма — 38%, прочие — 16% [6–10]. Из общего числа травм травма живота в структуре политравмы составляет до 18% [11–15]. Особенностью этих травм является тяжесть повреждений внутренних органов; зачастую сочетанный характер повреждений; особенности анатомического строения (насыщенность брюшной полости жизненно важными органами, специфика их анатомического строения, кровоснабжения), что приводит к летальности от 25 до 65%. От 20 до 40% таких травм сопровождаются повреждениями паренхиматозных органов. По данным открытых источников, чаще всего встречаются повреждения печени и селезенки: от 45 до 55%. Основной причиной летальности при травме паренхиматозных органов является жизнеугрожающее внутреннее кровотечение с развитием необратимого геморрагического шока, поэтому хирургическая тактика в таких ситуациях прежде всего должна быть направлена на обеспечение быстрого и эффективного гемостаза [12, 16].

Многообразие механизмов повреждений печени, анатомические особенности ткани и отсутствие универсальных

¹ World Health Organization. *Важная веха: новая политическая декларация о снижении вдвое к 2030 г. травматизма и смертности в результате дорожно-транспортных происшествий*. Available: <https://www.who.int/ru/news/item/30-06-2022-new-political-declaration-to-halve-road-traffic-deaths-and-injuries-by-2030-is-a-milestone-achievement>

методов лечения, прежде всего способов гемостаза, в ряде случаев приводят к неудовлетворительным результатам их лечения. В современном арсенале борьбы с паренхиматозными кровотечениями насчитывается большое количество разнообразных методик: от методов бесконтактного термического воздействия — лазерного, плазменного и др. до лигатурного и аппаратного прошивания, применения биологических и синтетических пленок, глеевых и клеевых композиций, альгинатных материалов, гемостатических губок на основе желатина, каолина, коллагена, волокнистых целлюлозных сорбентов и т. п. [12, 13, 16, 17]. Однако и эти материалы не всегда отвечают предъявляемым требованиям, что диктует необходимость разработки более совершенных образцов [18].

В таких условиях актуальной является разработка раневых покрытий, обладающих хорошей адгезией, биосовместимостью, биodeградацией, адекватной гемостатической активностью, способностью стимулировать репаративные процессы в зоне травматического поражения, а также выполнять функцию депо — носителя различных лекарственных препаратов. Таким требованиям может соответствовать производное природного полисахарида хитина — хитозан, который состоит из остатков D-глюкозаминовых и N-ацетил-D-глюкозаминовых звеньев, соединенных β -1,4-гликозидными связями [19–23].

Ранее нами была установлена высокая эффективность образцов на основе хитозана при лечении экспериментальных моделей ран мягких тканей. Управляемый характер процесса биodeградации был подтвержден экспериментально. Это зависело от создаваемых в процессе биосинтеза физико-химических свойств хитозана. В послеоперационном периоде раневой дефект замещался соединительной тканью [24]. Также наши предыдущие исследования подтвердили, что воздействие разрабатываемых нами образцов раневых покрытий на основе хитозана имело пролонгированный характер и оказывало положительный эффект на течение раневого процесса на моделях ран мягких тканей.

Все вышеперечисленное послужило основанием для разработки и изучения возможности применения раневых покрытий с поливалентным действием на основе хитозана при ранениях паренхиматозных органов, сопровождающихся кровотечением.

Цель исследования — провести сравнительный анализ эффективности разрабатываемых биodeградируемых раневых покрытий на основе хитозана при лечении экспериментальных ран паренхиматозных органов.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Рандомизированное контролируемое экспериментальное (доклиническое) исследование было проведено на 126 особях кроликов-самцов породы «Советская шиншилла», массой 2700 ± 150 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Размещение и содержание

В течение всего периода исследования, включая послеоперационные периоды, животные находились под наблюдением в виварном блоке учебно-производственного отдела федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) со свободным доступом к воде и пище в соответствии с ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.) и иными нормативно-правовыми актами по соблюдению этических норм обращения с лабораторными животными, регламентируемых руководством ARRIVE.

Дизайн исследования

Экспериментальными образцами послужили раневые покрытия на основе хитозана, разработанные на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (НИЦ «Курчатовский институт») по технологическим параметрам, заданным кафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. На основании ранее проведенных нами скрининговых исследований были отобраны 2 наиболее перспективных образца хитозана Chitosan Hard (Ch-H) и Chitosan Soft (Ch-S), отличающихся основными параметрами: пространственной ориентацией и диаметром пор в ультраструктуре, адгезивной способностью, сроками биodeградации, степенью сорбционной активности. В качестве образца сравнения была выбрана губка гемостатическая коллагеновая (ОАО «Лужский завод «БЕЛКОЗИН», Ленинградская область, г. Луга, № серии 300465). Основные параметры изучаемых образцов разрабатываемых раневых покрытий на основе хитозана представлены в таблице 1.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Объем выборки

Всего оценены с учетом критериев включения 126 кроликов-самцов породы «Советская шиншилла».

Во всех подгруппах все животные завершили программу исследования с выполнением протокола исследования в полном объеме.

Критерии соответствия

Критерии включения

Для проведения экспериментального исследования были отобраны самцы кроликов без внешних признаков заболеваний и анатомических нарушений, прошедшие карантин в виварном блоке учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Критерии не включения

В эксперимент не включались животные, вес которых не соответствовал критерию 2900 ± 150 г. В эксперимент не включались самки кроликов.

Критерии исключения

Развитие гнойно-септических осложнений на любом сроке эксперимента явилось бы критерием исключения.

Таблица 1. Параметры образцов хитозана, исследованных в эксперименте
 Table 1. Parameters of chitosan samples studied in the experiment

Образец/экспериментальный параметр	Пористость, %	Диапазон толщины стенок, нм	Диапазон размеров пор, мкм	Деформация при сжатии, %	Модуль упругости, МПа	Условный предел текучести, кПа
Ch-H	98	350–1000	20–45	44,32	0,749	29,70
Ch-S	98	600–1200	70–200	50,14	0,369	24,15

Примечание: таблица составлена авторами.
 Note: compiled by the authors.

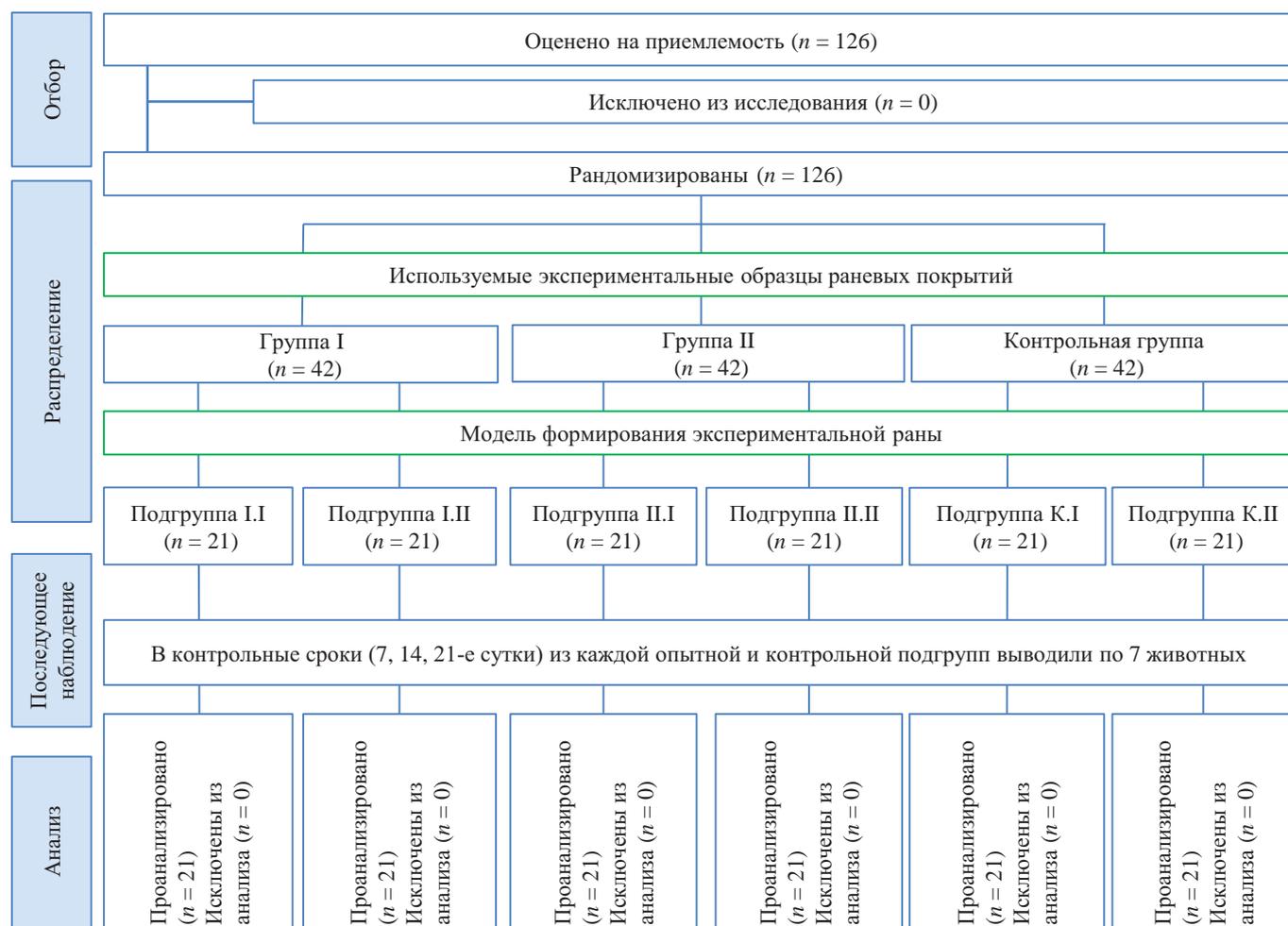


Рис. 1. Схема описания последовательности проведения исследования
 Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Scheme of the sequence of the trial

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

Кроме того, в ходе исследования у животных могли отмечаться послеоперационные осложнения со стороны других органов и систем, приводящие к существенному нарушению гомеостаза, что не позволило бы им далее участвовать в эксперименте.

Рандомизация

Рандомизация проводилась с применением функции генерации случайных чисел без повторов в программе Microsoft Excel на всех этапах формирования групп и подгрупп экспериментальных животных.

Обеспечение анонимности данных

Оценка результатов и анализ полученных данных проводились авторским коллективом без привлечения дополнительных лиц. Информацией о распределении животных и времени проведения исследования владели все авторы данной работы.

Итоговые показатели (исходы исследования)

В ходе исследований анализировались гемостатический эффект и параметры течения раневого процесса (скорость заживления, скорость биодegradации образцов,

гистоморфологический состав раны, осложнения в послеоперационном периоде) при применении различных образцов разработанного раневого покрытия. Визуальная оценка течения раневого процесса включала фиксацию поведенческих реакций лабораторных животных, наличие/отсутствие раневого отделяемого из раны. Для визуализации *in vivo* дополнительно был применен метод УЗ контроля (на: 1, 3, 7, 10, 14, 17 и 21-е сутки эксперимента). Исследованию подлежала ткань печени в области имплантации раневых покрытий с целью изучения изменения конфигурации образцов исследуемого материала, подвергающегося биодеградации, а также для оценки состояния тканей, активности кровотока и динамики репаративного гистогенеза в зоне экспериментальной раны.

Также исследовались показатели крови лабораторных животных с целью оценки общего состояния и степени восполнения кровопотери.

Экспериментальные процедуры

Исследование проводили в течение 21 суток с момента создания модели ранения паренхиматозного органа. Контрольные измерения, диагностику и забор материала для гистоморфологического исследования проводили на 7, 14 и 21-е сутки. Общий осмотр и контроль состояния животных осуществлялся ежедневно.

Все экспериментальные оперативные вмешательства на лабораторных животных проводились в асептических условиях и под общей ингаляционной масочной анестезией изофлураном 4,5 об. % со скоростью потока 0,8 л/мин. Для седации использовали комбинации препаратов: атропина сульфат, преднизолон, «Седамидин», «Телазол».

Животным выполняли операционный доступ к печени путем срединной лапаротомии. Создание моделей ран печени у экспериментальных животных проводилось путем

нанесения линейного повреждения ткани печени с заданными параметрами (длина раны — 2 см, глубина раны — 1 см) в 1-й подгруппе (рис. 2) и ранения с дефектом ткани печени объемом $0,81 \pm 0,07 \text{ см}^3$ (диаметр раны — 1 см, глубина раны — 1 см) во 2-й подгруппе (рис. 3). Зоной формирования экспериментальной раны была выбрана левая медиальная доля печени с отступом от ее края на 1–1,5 см к центру по средней линии. В 1-й подгруппе исследуемые и контрольные образцы раневого покрытия накладывались поверхностно, после чего осуществлялась мануальная компрессия в течение 153 ± 12 сек. до полного отсутствия визуального истечения крови из-под нанесенных покрытий. Во 2-й подгруппе (рана с дефектом ткани) образцы раневых покрытий помещались внутрь сформированного дефекта ткани печени на всю его глубину с осуществлением мануальной компрессии в течение 201 ± 8 сек. В контрольных подгруппах с использованием коллагеновой гемостатической губки мануальная компрессия проводилась в течение 361 ± 9 сек.

Подпеченочное пространство дренировалось однопортовым дренажом внутренним диаметром 0,5 см с целью контроля гемостаза в послеоперационном периоде. Лапаротомную рану послойно ушивали нитями Surgicryl (PGA) 4/0. На всем протяжении исследования кожные узловые швы обрабатывались антисептиком (с целью недопущения конфликта интересов торговое название антисептика не приводится).

Для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде (1–3-и сутки) животным вводили «Флекспрофен» в/м в дозе 2 мг/кг массы тела животного.

Объем активной кровопотери оценивали путем контрольного взвешивания стерильной марлевой салфетки с заведомо установленной массой, предварительно по-

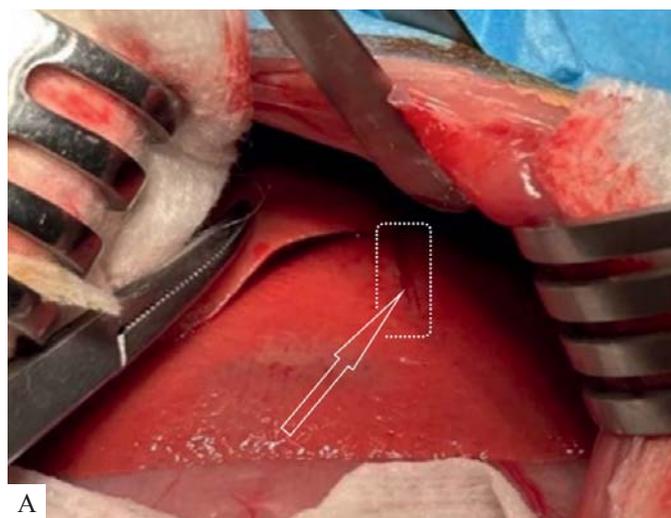


Рис. 2. Формирование линейного ранения печени с последующим гемостазом образцом хитозана Ch-S (достигнут окончательный гемостаз): А — линейное ранение печени (обозначено стрелкой); Б — тампонада линейного ранения образцом хитозана Ch-S (обозначено стрелкой)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 2. Linear wounding of the liver with subsequent hemostasis by Ch-S chitosan sample (final hemostasis achieved). А — linear wound of the liver (arrow); Б — tamponade of linear wound with Ch-S chitosan sample (arrow)

Note: photos taken by the authors.

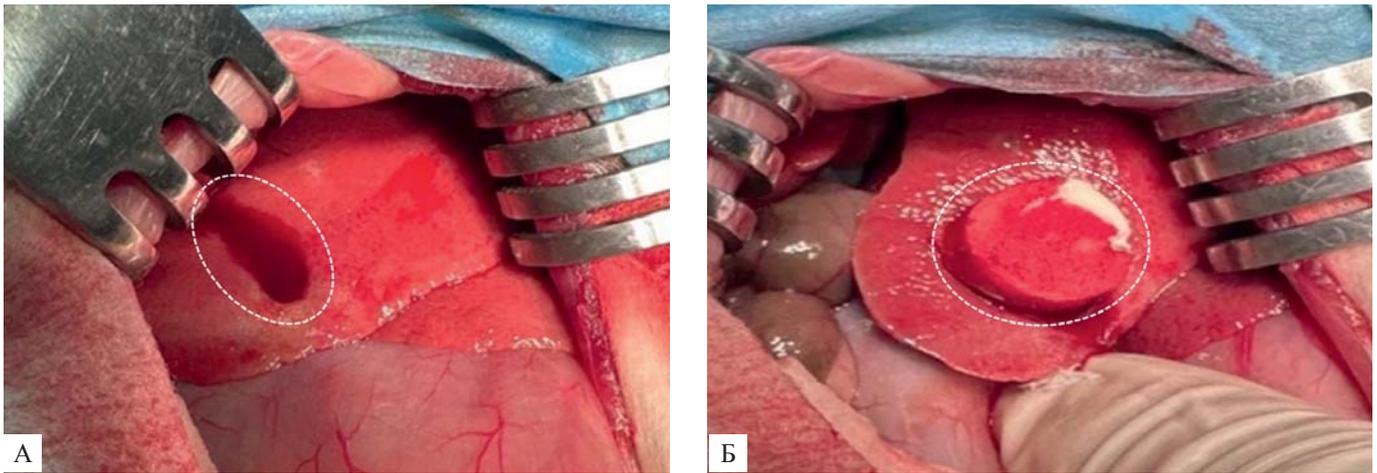


Рис. 3. Нанесение раны печени с дефектом ткани и гемостаз образцом хитозана Ch-H: А — повреждение печени с дефектом ткани (обозначено фигурой); Б — тампонада раны образцом хитозана Ch-H (до компрессии) (обозначено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами.

Fig. 3. Wounding a liver with a tissue defect and hemostasis with Ch-H chitosan sample: A — Damage to the liver with a tissue defect (indicated by the oval); Б — Tamponade of the wound with Ch-H chitosan sample (before compression) (indicated by the oval)

Note: photos taken by the authors.

мещенной под область планируемого места нанесения экспериментальной раны печени. Величина кровопотери вычислялась по формуле: $m = m_2 - m_1$, где m_2 — масса салфетки после полного гемостаза (кровь, изливающаяся из раны, впитывалась в салфетку); m_1 — масса салфетки до эксперимента; m — величина кровопотери (взвешивание производили с использованием электронных весов с точностью до десятой грамма). В качестве контроля оценки системы естественного гемостаза использовалась вышеизложенная технология без применения гемостатических материалов.

Гистоморфологическая оценка тканей проводилась по общепринятому алгоритму. Эксплантированные ткани фиксировали в течение 3–5 суток в 10% р-ре нейтрального формалина (Histolab, Швеция), промывали в проточной воде в течение 60 мин. Проводку материалов проводили по стандартной методике автоматическим методом на гистопроцессоре Leica TP1020 (Германия). Получение парафиновых блоков с образцами исследуемых материалов осуществляли на модульной установке Leica EG1150H (Германия). Ротационный микротом Leica RM2235 (Германия) использовался для нарезки препаратов. Получаемые срезы материала толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по стандартной методике. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus CX41 (Япония).

Ультразвуковое (УЗ) исследование тканей проводилось УЗ сканером Mindray M7 с применением высокочастотного линейного ультразвукового датчика L 12–4s (Китай) с рабочей частотой 6–10 МГц в день оперативного вмешательства и далее через два дня до момента выведения животного из эксперимента в следующих режимах: в режиме ЦДК (цветного доплеровского картирования) с применением импульсно-волнового доплера (PW) и в режиме

постоянно-волнового доплера (CW). Исследование проводилось на ультразвуковом портативном сканере Mindray M7 Premium высокоплотным линейным датчиком L12–4s, 3,0–13,0 МГц.

Обследование проводилось в режиме «серой» шкалы, энергетического и цветового доплеровского картирования кровотока.

Во время обследования с использованием данной методики анализировались: состояние кожи и подкожной клетчатки, параметры регионарной гемодинамики в зоне раневого повреждения, репаративная регенерация, а также изменения со стороны окружающих тканей, наличие отека и гематомы. Сканирование проводилось в режиме реального времени.

Уход за животными и мониторинг

В течение всего периода исследования, включая послеоперационные периоды, животные находились под наблюдением в виварном блоке учебно-производственного отдела ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России со свободным доступом к воде и пище в соответствии с ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден Приказом Федерального агентства по тех. регулированию и метрологии № 1700-ст от 20 ноября 2014 г.) и иными нормативно-правовыми актами по соблюдению этических норм обращения с лабораторными животными.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере в операционной системе Windows 10 с помощью программ Statistica 6.1

(StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2010). Гипотеза нормальности кумулятивного распределения в выборках проверялась с помощью критериев Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Критерием уровня статистической значимости рассматривалось значение, равное $p < 0,05$. Различия между количественными параметрами с нормальным распределением оценивали с помощью t -критерия Стьюдента, независимые выборки оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Уровень значимости связи между двумя качественными переменными проверялся с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результатом проведенных исследований по изучению свойств образцов раневых покрытий на основе хитозана в асептических ранах печени явилось выявление их гемостатической активности, а также особенностей их воздействия на окружающие ткани.

Перспективы применения разработанных образцов обусловлены их свойствами, подтвержденными в эксперименте: гемостатической активностью, адекватной плотностью, выраженной биоадгезивностью, биodeградируемостью и биосовместимостью.

Все эти свойства двух экспериментальных образцов присущи им в разных пропорциях, что обусловлено

особенностями их структуры, формируемой особенностями технологии производства. Прежде всего это процентное содержание хитозана в базовом растворе; молекулярная масса образца; особенности внутренней ориентации пор и соотношения величины и толщины стенок между ними.

Соответственно при программируемом изменении соотношения исходных параметров сырья и использования различных вариантов технологии изготовления образцов хитозана возможно изменять конечные свойства разрабатываемых раневых покрытий, перечисленные выше.

Оценка степени биodeградации исследуемых образцов в процентном соотношении к исходному объему показала, что образец Ch-S по сравнению с образцом Ch-H в 3 раза быстрее подвергался биodeградации ($p < 0,01$) и к 7-м суткам в зоне операции практически не определялся (рис. 4).

Параметры гемостатической активности образцов оценивались хронометрически по фиксации времени наступления окончательного гемостаза (табл. 2, 3). Как видно из представленных данных, наибольшую активность вне зависимости от способа формирования дефекта проявили образцы Ch-S и Ch-H. При этом более пористые образцы Ch-S в силу ускоренной максимальной сорбционной емкости на начальных этапах обеспечивали остановку кровотечения почти в 0,5 раза быстрее, чем образцы Ch-H, и в 1,7 раза быстрее, чем гемостатическая коллагеновая губка.

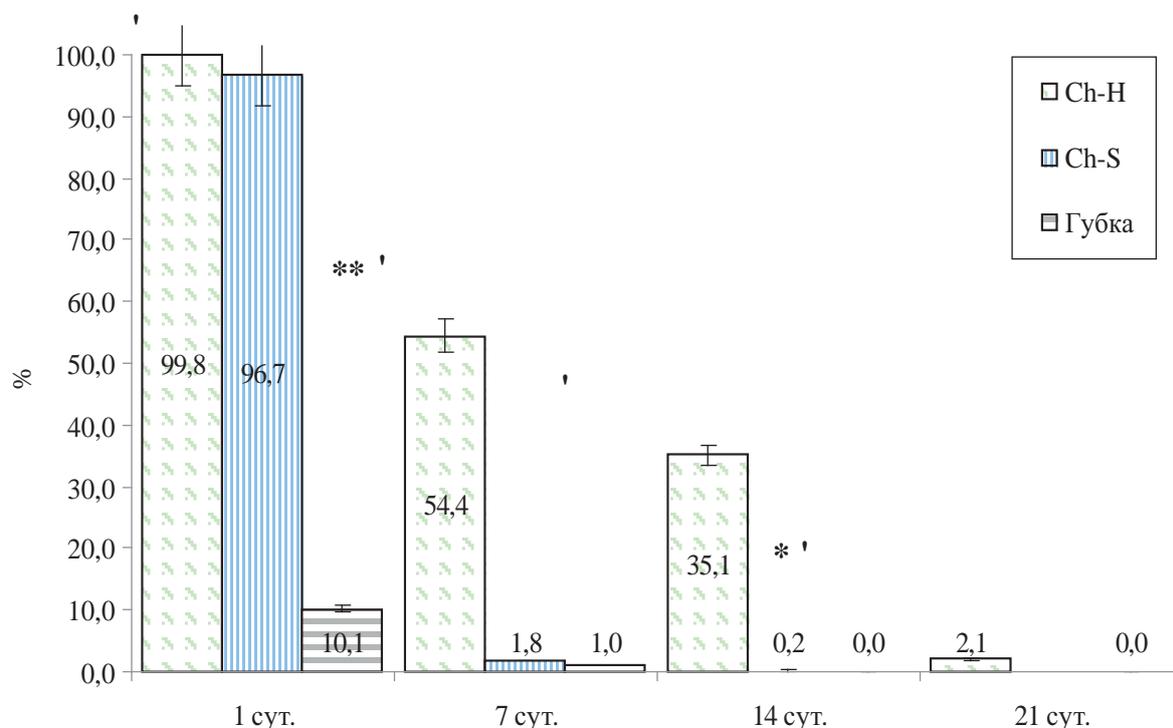


Рис. 4. Остаточный объем раневого покрытия (в % к исходному) в контрольные сроки

Примечание: рисунок выполнен авторами; по сравнению с гемостатической губкой * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; по сравнению с Ch-S — $p < 0,001$ после введения образцов раневых покрытий. Сокращение: сут. — сутки.

Fig. 4. Residual volume of wound dressing (in % to the initial one) in control period

Note: performed by the authors; — compared to the hemostatic sponge * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; compared to Ch-S — $p < 0,001$ after introduction of samples of wound dressings. Abbreviation: сут. — day.

Таблица 2. Параметры достижения гемостаза при нанесении линейной раны печени
 Table 2. Parameters for achieving hemostasis in linear wounding of the liver

Образец/ экспериментальный параметр	Время наступления окончательного гемостаза, сек	Объем кровопотери, мл
Естественный гемостаз	415 ± 11	15,21 ± 0,41
Образец Ch-H	153 ± 12*	7,12 ± 0,13*
Образец Ch-S	201 ± 9*	8,23 ± 0,30*
Гемостатическая губка	361 ± 8	12,10 ± 0,10

Примечание: таблица составлена авторами; по сравнению с гемостатической губкой * $p < 0,001$.

Note: compiled by the authors; — compared to hemostatic sponge * $p < 0.001$.

Таблица 3. Параметры достижения гемостаза при формировании дефекта печени
 Table 3. Parameters for achieving hemostasis in liver defect formation

Образец/ экспериментальный параметр	Время наступления окончательного гемостаза, сек	Объем кровопотери, мл
Естественный гемостаз	587 ± 6	25,40 ± 0,51
Образец Ch-H	198 ± 12*	15,14 ± 0,21*
Образец Ch-S	257 ± 8*	16,89 ± 0,15*
Гемостатическая губка	490 ± 11	19,91 ± 0,30

Примечание: таблица составлена авторами; по сравнению с гемостатической губкой * $p < 0,001$.

Note: compiled by the authors; — compared to hemostatic sponge * $p < 0.001$.

Таблица 4. Показатели лабораторных исследований на седьмые сутки послеоперационного периода
 Table 4. Indicators of laboratory tests on day 7 of the postoperative period

Показатель/образец раневого покрытия	Границы нормы	Ch-H	Ch-S	Гемостатическая губка
Гематокрит, %	26–48	30,00 ± 1,31**	25,00 ± 1,15**	17,00 ± 1,20
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,3–10,0	6,10 ± 0,81*	5,50 ± 0,16**	4,10 ± 0,17
Ретикулоциты, %	0,5–1,5	2,2 ± 0,1**	2,4 ± 0,1**	3,9 ± 0,3
Гемоглобин, г/л	80–150	115 ± 5**	110 ± 3**	91 ± 3
СОЭ, мм/ч	0–13	17,0 ± 2,7	15,0 ± 2,2	19,0 ± 3,1
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	300–630	420 ± 2	420 ± 12	426 ± 8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,5–18,5	12,5 ± 0,7	12,3 ± 0,4	13,1 ± 0,8

Примечание: таблица составлена авторами; по сравнению с гемостатической губкой * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. Сокращение: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Note: compiled by the authors; — compared to hemostatic sponge * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$. Abbreviation: СОЭ — erythrocyte sedimentation rate.

Восстановительный послеоперационный период у лабораторных животных при использовании образцов изучаемых раневых покрытий протекал удовлетворительно, без выраженных особенностей. Оценка степени кровопотери, активности тромбоцитарного звена гемостаза, а также наличия или отсутствия воспалительной реакции на имплантацию разрабатываемых раневых покрытий проводили путем оценки клинического анализа крови (табл. 4).

Как видно из представленного материала, исследуемые образцы хитозана Ch-H и Ch-S продемонстрировали более эффективную гемостатическую активность по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

Гистоморфологическая оценка влияния исследуемых образцов на течение раневого процесса выявила следующие особенности.

Образец Ch-H: исследуемые образцы ткани на 7-е сутки после операции характеризуются наличием в раневом

дефекте организовавшегося тромба с выраженным ограниченным фиброзом подлежащей ткани печени. На периферии до 0,21 см — зона атрофии гепатоцитов. Имплантированный материал умеренно подвергся деградации (до 1/2 от исходного объема) и представляет собой небольшое количество аморфного гидрофильного вещества и значительную долю коротких толстых разнонаправленных волокон. На поверхности раны — нити фибрина и оксифильная масса со значительной примесью волокон гемостатического материала.

Образец Ch-S: в исследуемых образцах на 7-е сутки после операции выявлены некротические изменения в прилегающей к ране паренхиме печени и ее геморрагическое пропитывание. На поверхности раны — следы однородной гидрофильной массы (бидеградация близка к 100%) с включением коротких фрагментов волокон гемостатического материала и умеренное количество нитей фибрина. В просвете линейного дефекта (экспериментальная рана)

определяются организовавшиеся тромботические массы с единичными участками однородной оксифильной субстанции (биодеградация материала). В ткани печени незначительные фибротические изменения и полнокровие сосудов.

Контроль (губка гемостатическая): в образцах материала на 7-е сутки после операции определяются некротические изменения в прилегающей к ране паренхиме печени и ее обильное геморрагическое пропитывание. В поверхностных слоях раны определяются выраженные кровоизлияния и широкая (до 0,5 см) зона некротических и некробиотических изменений в подлежащих тканях; единичные следы фрагментированной оксифильной массы гемостатического материала, участки тонких нитей фибрина. В ткани печени на удалении от раны до 1 см определяются фибротические изменения, полнокровные сосуды и значительный отек стромы.

Исследования проводились с применением методики прижизненного УЗИ области раневых дефектов. Целью УЗ-исследования являлось изучение возможности визуализации динамики изменений тканей в зоне экспериментальной раны, а также изменений в структуре образцов исследуемого материала, подвергающегося биодеградации.

Применение метода УЗ-контроля области экспериментально созданных ран в период проведения эксперимента для более детального изучения состояния раневой полости и окружающих ее тканей было обусловлено рядом причин. На этапе формирования раневой полости метод УЗИ позволил визуализировать имплант, введенный в мягкие ткани, его отношение к окружающим анатомическим образованиям и состояние кровотока в окружающих его тканях, что имеет большое значение для стандартизации процесса формирования раневой полости. В динамике УЗИ позволило диагностировать степень формирования капсулы раневой полости, наличие раневого отделяемого внутри этой полости, состояние кровотока в зоне оперативного вмешательства.

На последующих стадиях выполнения эксперимента УЗ-обследование зоны экспериментальной раны позволило не только визуализировать процесс биодеградации исследуемого материала, но и выявить основную ультразвуковую семиотику повреждения мягких тканей: наличие воспалительного инфильтрата на разных стадиях его развития, имбибицию паренхимы печени, появление серозного выпота и признаки начинающейся репарации.

Верификация данных, полученных при выполнении УЗИ, проводилась путем изучения и сравнения биопсийного материала, полученного при выведении животных из эксперимента в вышеописанные контрольные сроки. При использовании данного метода мы получили возможность неинвазивной оценки особенностей течения раневого процесса при использовании отобранных образцов раневых покрытий, а также возможности визуализации процесса биодеградации образцов исследуемого материала.

Исследование начиналось с общей эхографической оценки области раневого дефекта. В режиме «серой» шкалы производилась оценка тканей вокруг шва и в зоне раневого канала, затем с помощью применения цветового и энергетического доплеровского картирования проводилась оценка наличия цветowych сосудистых локусов кровотока. При ультразвуковом исследовании в режиме «серой» шкалы в области экспериментальной раны удалось выявить неровность контуров печени и проследить ход раневого канала. В области повреждения определялась паренхиматозно-субкапсулярная гематома пониженной эхогенности овальной формы. В гепаторенальном пространстве была свободная жидкость в виде анэхогенной полосы. При переходе в режим цветовой доплерографии (ЦДК) и в режим энергодопплера (ЭД) в области раневого канала отмечалось обеднение (отсутствие сосудистых локусов кровотока) васкуляризации (рис. 5).

На 3-и сутки после операции при проведении ультразвукового исследования визуализировались изменения со стороны мягких тканей в виде отека подкожной клетчатки, который эхографически проявлялся утолщением и неоднородностью структуры. В области репарации при ЦДК и ЭД визуализировались единичные локусы сосудов, что подтверждало положительную динамику.

К 7-м суткам наблюдения размеры образцов раневых покрытий регрессировали. Причем образец хитозана Ch-S биодеградировал полностью: размеры раневой полости сократились до 12% от первоначальных. В остаточной раневой полости — незначительное количество экссудата (до 0,25 мл). В то же время размеры более плотного образца Ch-H, как и размеры полости, в которую он был помещен, сократились до 25–35% от исходного. Повысилась скорость кровотока в артериальной и венозной сети, V_{\max} арт — 25–30 см/с, V_{\max} вен — 15–17 см/с (рис. 6).

Исследования, проведенные на 14-е сутки эксперимента, выявили, что инфильтративные изменения паренхиматозной ткани в зоне раневой полости находятся на разных этапах воспаления. Визуализированы признаки плотного и рыхлого инфильтрата с толщиной слоев от 1,0 до 1,8 мм. Полость раневого дефекта, в который вводили более плотный образец Ch-H, уменьшилась до 9,3×0,7 мм (Д×Ш), выявлено наличие экссудата — в виде анэхогенных полостей по периферии остатков образца до 0,5 мл.

Остаточные явления в экспериментальной ране с введением образца Ch-H визуализируются как рыхло-волокнистое (гиперэхогенное) образование размерами до 2,5 мм в диаметре с признаками инфильтративных изменений в окружающих тканях. Максимальная скорость венозного кровотока в зоне инфильтрата составила V_{\max} вен — 5 см/с, что практически соответствовало исходному значению.

По состоянию на 21-е сутки эксперимента было выявлено, что на месте созданной раневой полости возникли соединительнотканые образования размерами до 0,2×2,6 мм. По периферии — ткани, их окружающие, содержали единичные элементы гиперэхогенных структур от 0,2 до 2,0 мм — остатки плотного инфильтрата.

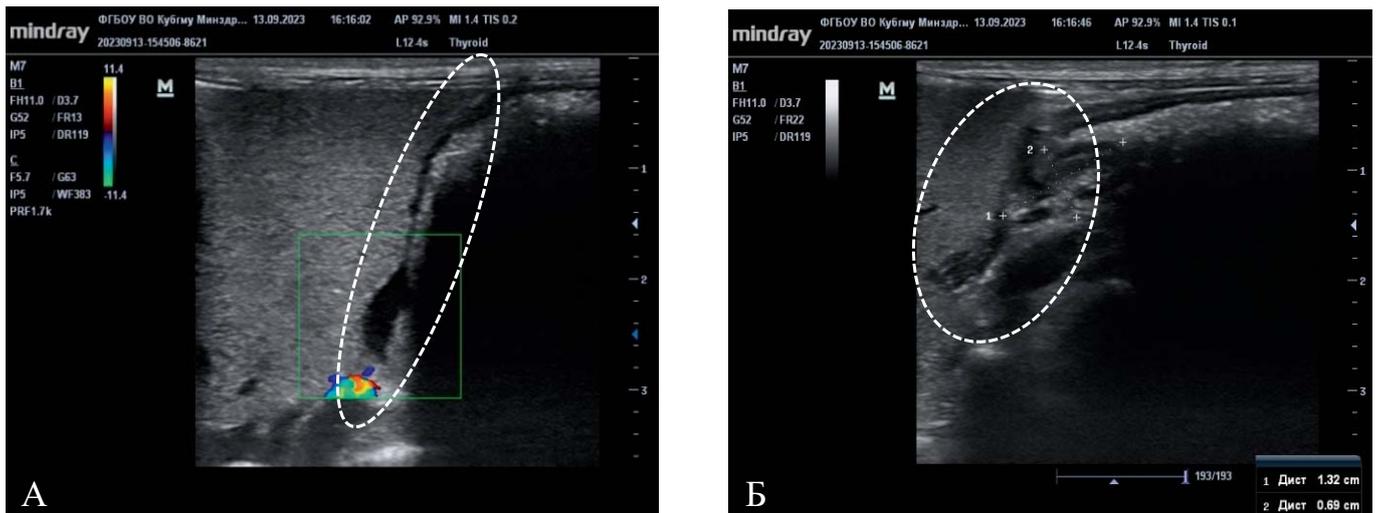


Рис. 5. Ультразвуковая визуализация ран печени с имплантированным раневым покрытием через 1 час послеоперационного периода: А — ультразвуковая визуализация доли печени в области формирования линейного ранения с имплантированным раневым покрытием (обозначено фигурой); Б — ультразвуковая визуализация локализации исследуемого материала в области формирования экспериментального травматического повреждения доли печени (обозначено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами; ультразвуковое исследование выполнено в день операционного вмешательства по поводу формирования ранений печени по истечении 1 часа послеоперационного периода при нахождении животного в состоянии седации.

Fig. 5. Ultrasound imaging of liver wounds with implanted wound dressing, in 1 hour of postoperative period: А — ultrasound imaging of the liver lobe in the area of linear wounding with an implanted wound dressing (indicated by the oval); Б — ultrasound imaging of the localization of the studied material in the area of experimental traumatic damage to the liver lobe (indicated by the oval)

Note: photos taken by the authors; ultrasound examination was performed on the day of surgery for liver wounding, after 1 hour of the postoperative period with sedated animal.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

При использовании раневых покрытий на основе хитозана Ch-H и Ch-S для местного лечения ран паренхиматозных органов, в том числе для остановки паренхиматозного кровотечения, был отмечен ряд положительных особенностей. В экспериментальных группах по сравнению с контрольной существенно было сокращено время достижения окончательного гемостаза, снижен объем кровопотери, а также нивелированы постгеморрагические осложнения. Раневые покрытия также продемонстрировали удовлетворительную биосовместимость — местных воспалительных реакций отмечено не было. Гемостатическая способность образцов Ch-H и Ch-S нарастала прямо пропорционально времени нахождения в раневой среде. Жесткая каркасная структура образцов Ch-H, обладающих более длительными сроками биодеградации, при имплантации в область ранения печени сразу обеспечивала выраженную компрессию на стенки раны, обеспечивая тем самым эффективный гемостаз и сорбционную способность в течение длительного времени. Такие образцы раневых покрытий являются наиболее перспективными для лечения обширных дефектов тканей, требующих длительных сроков для завершения процессов репаративного гистогенеза.

Образцы раневого покрытия Ch-S, имея более рыхлую и пористую структуру, достигали максимальной сорбци-

онной и гемостатической активности в течение первых 2 минут. Активно сорбируя геморрагическое отделяемое, они выполняли функцию тромба в пределах раневой полости, обеспечивая адекватную компрессию на стенки раны, что также способствовало скорейшему достижению окончательного гемостаза. Обладая более высокой скоростью биодеградации с последующей трансформацией в мицеллоподобную структуру, образцы на основе Ch-S, в отличие от образцов Ch-H, эффективно моделировали конфигурацию раны. Такие образцы менее травматичны для окружающих тканей и могут быть применены для лечения раневых дефектов небольшого объема при линейных ранениях паренхиматозных органов.

Таким образом, изучение образцов двух типов синтезированного хитозана, Ch-H и Ch-S, продемонстрировало перспективу их применения в качестве раневых покрытий, обладающих адекватной гемостатической функцией, достаточной биоадгезивностью, биодеградируемостью и биосовместимостью. Перспективным является вопрос более углубленного изучения свойств данных образцов при лечении ран паренхиматозных органов, в частности, в качестве биоматрицы для лекарственных средств, введенных в их структуру.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является отсутствие катанестического наблюдения за животными более 21 суток,

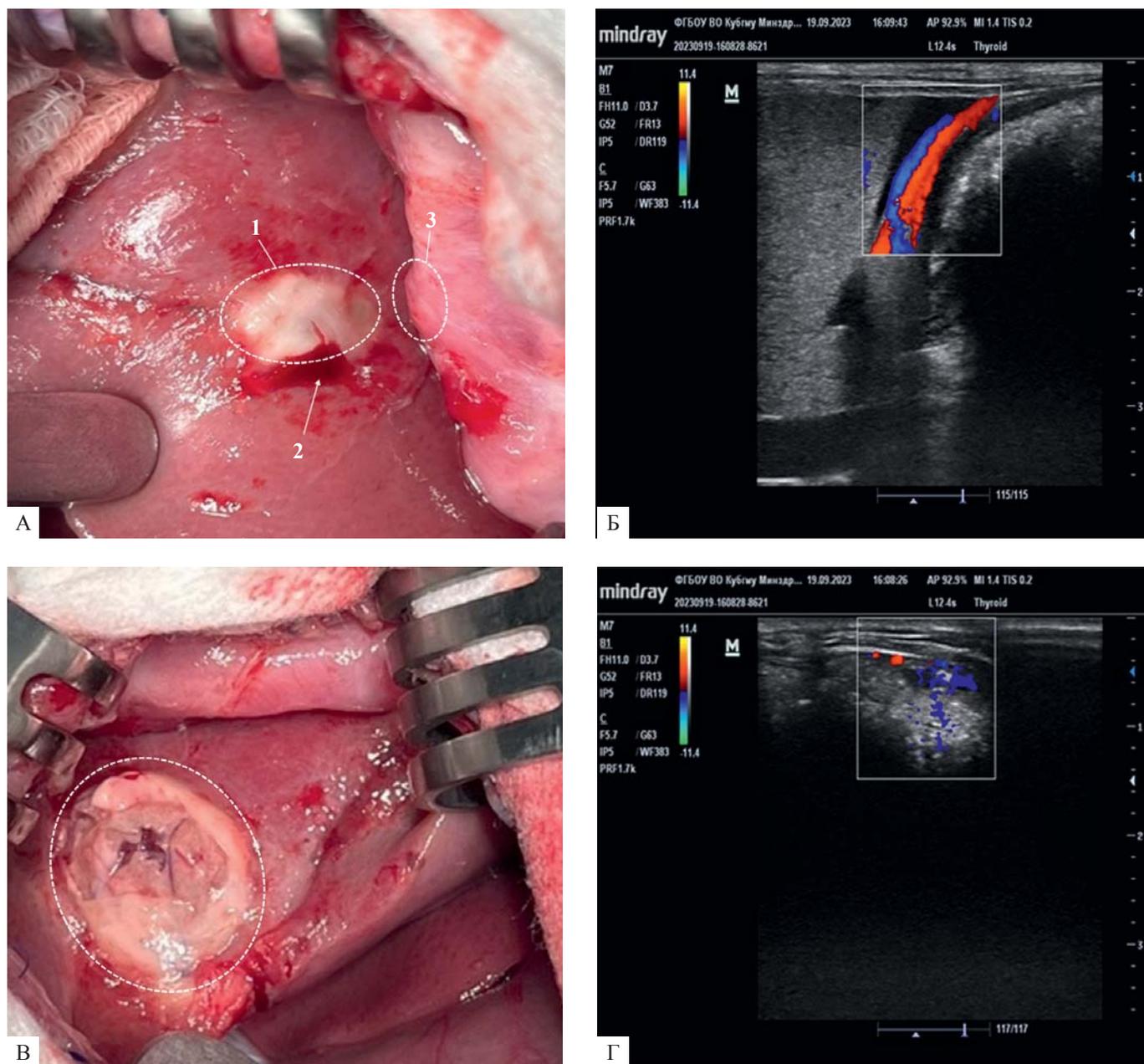


Рис. 6. Сравнение интраоперационного визуального и ультразвукового изображения тканей и образцов препарата на 7-е сутки: А — модель линейной раны, репарация тканей в области имплантации образца, образование спаек (1 — зона имплантации; 2 — организовавшийся сгусток; 3 — спайки с брюшиной); Б — ультразвуковая картина заживления раневого дефекта, ревазуляризация в области имплантации образца (обозначено фигурой); В — модель травматического повреждения печени, образование соединительнотканной капсулы в зоне имплантированного образца (обозначено фигурой); Г — ультразвуковое изображение области раневого дефекта, начальные процессы ревазуляризации (обозначено фигурой)

Примечание: фотографии выполнены авторами; ультразвуковое исследование выполнено на 7-е сутки после формирования ранений печени в интраоперационном периоде.

Fig. 6. Comparison of intraoperative visual and ultrasound images of tissues and drug samples on day 7: A — linear wound model, tissue repair in the area of sample implantation, adhesions formation (1 — implantation area; 2 — formed clot; 3 — adhesions with peritoneum); Б — ultrasound image of wound defect healing, revascularization in the area of sample implantation (indicated by the oval); В — model of traumatic liver injury, formation of a connective tissue capsule in the area of the implanted sample (indicated by the oval); Г — ultrasound image of the wound defect area, initial revascularization processes (indicated by the oval)

Note: photos taken by the authors; ultrasound examination performed on day 7 after liver wounding in the intraoperative period.

что не позволяет судить о наличии отдаленных эффектов применения изучаемых раневых покрытий.

Обобщаемость/экстраполяция

На сегодняшний день вопрос разработки оптимальных мультифункциональных раневых покрытий остается крайне актуальным. Результаты исследования, полученные нами при изучении свойств разрабатываемых раневых покрытий на основе хитозана, коррелируют с данными литературы в части сравнения таких свойств, как достаточная биоадгезивность и гемостатичность [19, 21]. Полученные нами экспериментальные данные сопоставимы с результатами, полученными другими исследователями: подтверждены расчетные качества воздействия образцов на окружающие ткани с учетом особенностей возникновения раневого дефекта и специфических процессов заживления ран, обеспечение адекватной сорбционной активности материала и атравматичность по отношению к тканям [20, 22, 23].

При сравнении разработанных раневых покрытий было показано, что различные технологии синтеза позволяют контролировать их физико-химические свойства и применять данные покрытия в различных вариантах лечебных схем при различных травматических дефектах паренхиматозных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изученные путем проведения экспериментального исследования раневые покрытия на основе хитозана подтвердили прогнозируемые при их разработке свойства: устойчивую адгезию к паренхиматозным тканям, каркасную функцию, биоинертность к окружающим тканям

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Пархисенко Ю.А., Воронцов А.К., Чередников Е.Ф., Баранников С.В., Корсаков А.В., Трошин В.П. Морфологическая оценка репаративной регенерации экспериментальных кровотокающих ран печени при лечении гемостатическим средством сургитамп и гранулированным сорбентом молселект G-50. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2023;20(1):73–80. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-73-80>
- Parkhisenko YA, Vorontsov AK, Cherednikov EF, Barannikov SV, Korsakov AV, Troshin VP. Morphological assessment of reparative regeneration of experimental bleeding liver wounds in the treatment of hemostatic agent Surgitamp and granular sorbent Molselect G-50. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2023;20(1):73–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-1-73-80>
- Гаврилюк В.П., Липатов В.А., Михайлов К.А., Северинов Д.А. Оценка динамики показателей кровопотери при использовании новых образцов местных кровоостанавливающих средств после травмы печени в эксперименте in vivo. *Политравма*. 2022;1:84–89. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2022-1-84-89>
- Gavrilyuk VP, Lipatov VA, Mikhaylov KA, Severinov DA. Evaluation of the dynamics of blood loss indicators when using new samples of local hemostatic agents after liver injury in the in vivo experiment. *Polytrauma*. 2022;1:84–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2022-1-84-89>
- Кулагин В.И., Батиг Е.В., Андреев М.И., Моллаев Э.С. Отдаленный результат выключения двенадцатиперстной кишки по А.Г. Земляному при осложненном течении парафатерального дивертикула. *Журнал «Неотложная хирургия» им. И.И. Джанелидзе*. 2022;4(9):55–59. https://doi.org/10.54866/27129632_2022_4_55
- Kulagin VI, Batik EV, Andreev MI, Mollaev ES. The long-term result of the “diverticulization” off the duodenum (zemlyanoy procedure) for the complications of parafatereal diverticulum. *The Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze*. 2022;4(9):55–59 (In Russ.). https://doi.org/10.54866/27129632_2022_4_55
- Pacheco M, Barros AA, Aroso IM, Autorino R, Lima E, Silva JM, Reis RL. Use of hemostatic agents for surgical bleeding in laparoscopic partial nephrectomy: Biomaterials perspective. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2020;108(8):3099–3123. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34637>
- Ruscelli P, Gemini A, Rimini M, Santella S, Candelari R, Rosati M, Paci E, Marconi V, Renzi C, Commissari R, Cirocchi R, Santoro A, D'Andrea V, Parisi A. The role of grade of injury in non-operative management of blunt hepatic and splenic trauma: Case series from a multicenter experience. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(35):e16746. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016746>
- Afifi I, Abayazeed S, El-Menyar A, Abdelrahman H, Peralta R, Al-Thani H. Blunt liver trauma: a descriptive analysis from a level I trauma center. *BMC Surg*. 2018;18(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12893-018-0369-4>
- Gönültaş F, Kutlutürk K, Gok AFK, Barut B, Sahin TT, Yilmaz S. Analysis of risk factors of mortality in abdominal trauma. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2020;26(1):43–49. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2019.12147>. PMID: 31942731
- Mehta N, Babu S, Venugopal K. An experience with blunt abdominal trauma: evaluation, management and outcome. *Clin Pract*. 2014;4(2):599. <https://doi.org/10.4081/cp.2014.599>
- Swaid F, Peleg K, Alfici R, Matter I, Olsha O, Ashkenazi I, Givon A; Israel Trauma Group; Kessel B. Concomitant hollow viscus injuries in patients with blunt hepatic and splenic injuries: an analysis of a National Trauma Registry database. *Injury*. 2014;45(9):1409–1412. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.02.027>
- Северинов Д.А., Бондарев Г.А., Липатов В.А., Саакян А.Р. Интраоперационная тактика местного хирургического гемостаза при травмах и плановых операциях на паренхиматозных органах брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(3):268–278. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-268-278>

- Severinov DA, Bondarev GA, Lipatov VA, Saakyan AR. Intraoperative Tactics of Local Surgical Hemostasis in Injuries and Planned Operations on the Parenchymal Organs of the Abdominal Cavity. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2020;13(3):268–278. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-268-278>
11. Chrysou K, Halat G, Hokscho B, Schmid RA, Kocher GJ. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients—still a relevant problem? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13049-017-0384-y>
 12. Гавришук Я.В., Мануковский В.А., Тулупов А.Н., Демко А.Е., Колчанов Е.А., Савелло В.Е., Кандыба Д.В., Кажанов И.В., Платонов С.А., Казанкин А.С. Возможности консервативного и малоинвазивного органосохраняющего лечения повреждений селезенки при закрытых травмах живота у взрослых. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2021;180(4):18–27. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2021-180-4-18-27>
 13. Роткин Е.А., Агаларян А.Х., Агаджанян В.В. Особенности диагностики и лечения повреждений паренхиматозных органов живота при политравме. *Политравма*. 2023;1:29–33. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2023-1-29-33>
 14. Lipatov VA, Denisov AA, Petrosyan SE, Klimenko AE, Panov AA, Bobrovskaya EA. Evaluation of the effectiveness of two-component sponges in acute in vivo experiment. *Humans and their health*. 2022;25(4):5–10. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2022-4/01>
 15. Мануковский В.А., Гавришук Я.В., Тулупов А.Н., Демко А.Е., Савелло В.Е., Кандыба Д.В., Колчанов Е.А. Возможности консервативного и минимально инвазивного лечения закрытых повреждений паренхиматозных органов живота у взрослых. *Политравма*. 2022;3:21–33. <https://doi.org/10.24412/1819-1495-2022-3-21-33>
 16. Nijdam TMP, Spijkerman R, Hesselink L, Leenen LPH, Nietbrink F. Predictors of surgical management of high grade blunt splenic injuries in adult trauma patients: a 5-year retrospective cohort study from an academic level I trauma center. *Patient Saf Surg*. 2020;14:32. <https://doi.org/10.1186/s13037-020-00257-3>
 17. Bondarev G.A., Lipatov V.A., Severinov D.A., Saakyan A.P. Интраоперационная тактика местного хирургического гемостаза при травмах и плановых операциях на паренхиматозных органах брюшной полости. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2020;13(3):268–278. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2020-13-3-268-278>
 18. Майстренко А.Н., Бежин А.И., Липатов В.А., Чижиков Г.М. Определение объема кровопотери при моделировании травм паренхиматозных органов с аппликацией новых гемостатических средств в эксперименте. *INNOVA*. 2018;2(11):12–14. <https://doi.org/10.21626/innova/2018.2/03>
 19. Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Щедрина М.А., Егорова Е.А. Возможности применения полисахаридов при лечении ран. *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченко*. 2019;6(2):24–31. <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2019-6-2-24-31>
 20. Мохов Е.М., Любский И.В., Сергеев А.Н., Морозов А.М., Кадиков В.А., Аскеров Э.М., Пельтихина О.В., Хорак К.И. Возможности разработки нового биологически активного шовного материала в хирургии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019;12(3):193–198. <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2019-12-3-193-198>
 21. Singh R, Shitiz K, Singh A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. *Int Wound J*. 2017;14(6):1276–1289. <https://doi.org/10.1111/iwj.12797>
 22. Nasef SM, Khozemy EE, Kamoun EA, El-Gendi H. Gamma radiation-induced crosslinked composite membranes based on polyvinyl alcohol/chitosan/AgNO₃/vitamin E for biomedical applications. *Int J Biol Macromol*. 2019;137:878–885. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.033>
 23. Liu H, Wang C, Li C, Qin Y, Wang Z, Yang F, Li Z, Wang J. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Adv*. 2018;8(14):7533–7549. <https://doi.org/10.1039/c7ra13510f>. PMID: 35539132; PMCID: PMC9078458
 24. Ушмаров Д.И., Гуменюк А.С., Гуменюк С.Е., Гайворонская Т.В., Караблина С.Я., Поморцев А.В., Сотниченко А.С., Мелконян К.И., Григорьев Т.Е. Сравнительная оценка многофункциональных раневых покрытий на основе хитозана: многоэтапное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(3):78–96. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-3-78-96>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гуменюк Сергей Евгеньевич ✉ — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

Ушмаров Денис Игоревич — ассистент кафедры хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

Шокель Ольга Юрьевна — студентка педиатрического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4793-783X>

Гуменюк Александр Сергеевич — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

Матосян Мариам Альбертовна — ассистент кафедры лучевой диагностики № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики Клиники федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9576-6724>

Шевченко Елизавета Александровна — аспирант кафедры хирургических болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0009-0005-1549-3631>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey E. Gumenyuk ✉ — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4197-2207>

Denis I. Ushmarov — Research Assistant, Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3665-3906>

Olga Yu. Shokel — Student, Pediatric Faculty, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4793-783X>

Alexander S. Gumenyuk — Research Assistant, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Kuban State Medical University, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-2294-0808>

Mariam A. Matosyan — Research Assistant, Department of Diagnostic Radiology No. 1, Faculty of Advanced Professional Education, Kuban State Medical University; Ultrasound Specialist, Clinic of Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9576-6724>

Elizaveta A. Shevchenko — Research Assistant, Department of Surgical Diseases, Kuban State Medical University.

<http://orcid.org/0009-0005-1549-3631>

Вевекин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией, доцент кафедры патологической анатомии, научный сотрудник лаборатории фундаментальных исследований в области регенеративной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Алукхьян Овик Арменович — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры 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.

<https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>

Гамдан Абдуллах Аль-Харази — доктор медицины, декан стоматологического факультета, заведующий кафедрой ортодонтии государственного Сананского университета (Sana'a University), Йеменская Арабская Республика

<https://orcid.org/0000-0001-5359-9545>

Доменуок Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

Alexander A. Vevekin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Histology with Embryology, Assoc. Prof., Department of Pathological Anatomy, Researcher at the Laboratory of Basic Research in Regenerative Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Ovik A. Alukhanyan — Dr. Sci. (Med.), Prof.; Prof. of Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Advanced Professional Education, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>

Ghamdan Al-Harazi — Dr. of Medicine, Dean of the Faculty of Dentistry, Head of the Department of Orthodontics, Sana'a University, Yemen Arab Republic.

<https://orcid.org/0000-0001-5359-9545>

Dmitry A. Domenyuk — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Department of General Practice and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-56-65>

УДК: 616.65:303.7:470.343



Характеристики онкологической заболеваемости у пациентов с раком предстательной железы в Республике Марий Эл: ретроспективное обсервационное исследование

Д.В. Пасынков^{1,2,3,✉}, Р.И. Фатыхов^{3,4}

¹ Государственное бюджетное учреждение Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер», ул. Осипенко, д. 22, г. Йошкар-Ола, 424037, Россия

² Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Муштары, д. 11, г. Казань, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный университет», пл. Ленина, д. 1, г. Йошкар-Ола, 424000, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бутлерова, д. 49, г. Казань, 420012, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Рак предстательной железы характеризуется относительно высокими показателями доли пациентов, находящихся на учете 5 и более лет, и индекса накопления. В результате на отдаленные исходы у этих пациентов начинают оказывать влияние другие факторы, отличные от основного заболевания. **Цель исследования** — анализ онкологической заболеваемости пациентов с раком предстательной железы дополнительными злокачественными новообразованиями как одной из вероятных причин снижения их выживаемости в Республике Марий Эл. **Методы.** Включено 1434 пациента с раком предстательной железы, впервые взятых на учет в период с 2012 по 2021 год. В этой выборке была идентифицирована группа пациентов, имевших дополнительные злокачественные новообразования (помимо рака предстательной железы), диагноз которых был установлен в период начиная за 6 месяцев до постановки диагноза рака предстательной железы и завершая концом 2021 года. Сравнение частоты злокачественных новообразований среди пациентов с раком предстательной железы и в общей популяции осуществляли в рамках анализа перекрестных таблиц 2×2 путем расчета относительного риска и его 95 % доверительного интервала. Достоверность различия констатировали, если рассчитанный 95 % доверительный интервал не включал 1. Кроме того, рассчитывали значения критерия хи-квадрат и соответствующие значения *p*. Статистические анализы выполняли в программных пакетах SPSS 13.0 (SPSS Inc., США) и Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, США). **Результаты.** В период начиная за 6 месяцев до постановки диагноза рака предстательной железы и до истечения 6 месяцев после этого было зарегистрировано 31 (32,29 %) дополнительное злокачественное новообразование (либо рак предстательной железы был констатирован в течение 6 месяцев после постановки диагноза другого злокачественного новообразования), через 6 месяцев — 1 год после постановки диагноза рака предстательной железы — 7 (7,29 %) дополнительных злокачественных новообразований и в более поздний период — 61 (63,54 %) дополнительное злокачественное новообразование. Наиболее распространенными первичными злокачественными новообразованиями среди всех пациентов являлись: рак мочевого пузыря (относительный риск (ОР) = 15,23 [95 % доверительный интервал (ДИ): 10,42–22,26]), немеланомный рак кожи (ОР = 3,77 [95 % ДИ 2,34–6,07]), колоректальный рак (ОР = 2,10 [95 % ДИ 1,24–3,54]), рак желудка (ОР = 2,01 [85 % ДИ 1,08–3,73]) и почки (ОР = 4,69 [95 % ДИ 2,51–8,75]). **Заключение.** Дополнительные злокачественные новообразования в течение 7,1 года (медиана) наблюдения развиваются у 6,7 % пациентов с раком предстательной железы, у которых данный риск выше среднепопуляционных значений, что делает данных пациентов группой риска.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, дополнительные первичные злокачественные новообразования, относительный риск, заболеваемость, простатэктомия, дистанционная лучевая терапия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пасынков Д.В., Фатыхов Р.И. Характеристики онкологической заболеваемости у пациентов с раком предстательной железы в Республике Марий Эл: ретроспективное обсервационное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):56–65. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-56-65>

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено Комитетом по этике Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ул. Муштары, 11, г. Казань, Россия), протокол № 1/05 от 27 мая 2021 г.

© Пасынков Д.В., Фатыхов Р.И., 2023

ВКЛАД АВТОРОВ: Д.В. Пасынков, Р.И. Фатыхов — разработка концепции в дизайна исследования; Д.В. Пасынков, Р.И. Фатыхов — сбор данных, ресурсное обеспечение исследования; Р.И. Фатыхов — подготовка визуализации данных; Д.В. Пасынков, Р.И. Фатыхов — анализ и интерпретация результатов; Д.В. Пасынков — обзор литературы, проведение статистического анализа; Р.И. Фатыхов — составление черновика рукописи к формированию его окончательного варианта; Д.В. Пасынков, Р.И. Фатыхов — 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:** Пасынков Дмитрий Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением лучевой диагностики государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер»; заведующий кафедрой лучевой диагностики и онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет»; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». Адрес: ул. Осипенко, д. 22, г. Йошкар-Ола, 424037, Россия. E-mail: passynkov@mail.ru.

Получена: 05.05.2023 / Получена после доработки: 15.09.2023 / Принята к публикации: 07.11.2023

Prostate cancer morbidity in the Mari El Republic: A retrospective observational study

Dmitry V. Pasyнков^{1,2,3,✉}, Ruslan I. Fatykhov^{3,4}

¹ Republican Clinical Oncologic Dispensary, Osipenko str., 22, Yoshkar-Ola, 424037, Russia

² Kazan State Medical Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Mushtari str., 11, Kazan, Russia

³ Mari State University, Lenina sqr., 1, Yoshkar-Ola, 424000, Russia

⁴ Kazan State Medical University, Butlerova str., 49, Kazan, 420112, Russia

ABSTRACT

Background. Prostate cancer maintains a relatively high standardized uptake value and share of patients followed up for 5 or more years. Accordingly, distant outcomes in these patients appear to be influenced by factors other than the underlying disease. **Objective.** To analyze the morbidity in prostate cancer patients with additional malignancies potentially linked with the decrease in the survival rate in the Mari El Republic. **Methods.** The present study involved 1434 prostate cancer patients firstly enrolled in the period from 2012 to 2021. A group of patients in this sample was identified with additional malignancies (other than prostate cancer) diagnosed within the period from 6 months prior to prostate cancer diagnosis to the end of 2021. Comparison of the incidence of malignancies among prostate cancer patients and the general population was performed via a 2 × 2 crosstab analysis by calculating the relative risk and its 95% confidence interval. The difference was considered significant when 95% confidence interval did not include 1. In addition, chi-square values and corresponding p-values were calculated. Statistical analyses were performed using SPSS 13.0 (SPSS Inc., USA) and Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, USA). **Results.** 31 (32.29%) additional malignancies were identified (prostate cancer was diagnosed within 6 months before prostate cancer diagnosis and up to 6 months thereafter), 7 additional malignancies (7.29%) were registered 6 months to 1 year after prostate cancer diagnosis, and 61 additional malignancies (63.54%) during the later period. The most common primary malignancies among all patients included: bladder cancer (relative risk = 15.23 [95% confidence interval: 10.42–22.26]), nonmelanoma skin cancer (relative risk = 3.77 [2.34–6.07]), colorectal cancer (relative risk = 2.10 [1.24–3.54]), gastric cancer (relative risk = 2.01 [1.08–3.73]), and kidney cancer (relative risk = 4.69 [2.51–8.75]). **Conclusion.** Within 7.1 years (median) of follow-up, additional malignancies develop in 6.70% of prostate cancer patients. These patients reveal the higher risk than the population average value, thereby constituting a risk group.

KEYWORDS: prostate cancer, additional primary malignancies, relative risk, morbidity, prostatectomy, remote radiation therapy

FOR CITATION: Pasyнков DV, Fatykhov RI. Prostate cancer morbidity in the Mari El Republic: A retrospective observational study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):56–65. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-56-65>

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

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.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration, approved by the Independent Committee for Ethics of Kazan State Medical Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training (11 Mushtari str., Kazan, Russia), Minutes No. 1/05 of May 27, 2021.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: D.V. Pasyнков, R.I. Fatykhov — concept statement and contribution to the scientific layout; D.V. Pasyнков, Fatykhov R.I. — data collection, study resourcing; R.I. Fatykhov — data preparing and visualization; D.V. Pasyнков, R.I. Fatykhov — analysis and interpretation of the results; D.V. Pasyнков, — literature review, statistical analysis; R.I. Fatykhov — drafting the manuscript and preparing its final version; D.V. Pasyнков, R.I. Fatykhov — 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:** Dmitry V. Pasyнков, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Radiation Diagnostics Unit, Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Mari El Republic; Head of the Radiation Diagnostics and Oncology Department, Mari State University; Assistant of Ultrasound Diagnostics Department, Kazan State Medical Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training. Address: Osipenko str., 22, Yoshkar-Ola, 424037, Russia. E-mail: passynkov@mail.ru.

Received: 05.05.2023 / Revised: 15.09.2023 / Accepted: 07.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году, согласно данным Международного проекта по статистическому учету злокачественных опухолей (GLOBOCAN), в мире было зарегистрировано 1 414 259 случаев рака предстательной железы (РПЖ), что составило 7,3%. В этот же период было зарегистрировано 375 304 летальных исхода, обусловленных данной патологией, что соответствовало 3,8% всех летальных исходов, обусловленных злокачественными новообразованиями (ЗНО). Однако при пересчете этих данных на мужскую популяцию РПЖ выходил на второе место по заболеваемости (14,1% всех ЗНО), лишь незначительно уступая ближайшему конкуренту (раку легкого — 14,3% всех ЗНО) и был ответствен за 6,8% всех летальных исходов, обусловленных ЗНО, занимая при этом пятое место в структуре общей онкологической смертности [1].

В Российской Федерации в период с 2010 по 2020 годы распространенность РПЖ неуклонно росла с 84,6 до 187,3 случая на 100 000 населения. За этот же период доля РПЖ, выявленного в I–II стадиях, возросла с 47,7 до 60,7%. При этом РПЖ характеризуется относительно высокими показателями доли пациентов, находящихся на учете 5 и более лет (63,7%), и индекса накопления (7,7) [2]. В результате на отдаленные исходы у этих пациентов начинают оказывать влияние другие факторы, отличные от основного заболевания, что делает актуальным анализ любых факторов, негативно влияющих на выживаемость пациентов с данной патологией, и возможную их коррекцию.

С целью лечения РПЖ могут проводиться простатэктомия, лучевая терапия и андрогенодепривационная терапия (АДТ) [3]. Они характеризуются различными побочными эффектами, ряд из которых может приводить к госпитализации пациентов [4]. Кроме того, в качестве одного из осложнений лучевой терапии у онкологических пациентов описывались индуцированные ей ЗНО [5].

Цель исследования — анализ онкологической заболеваемости дополнительными ЗНО как одной из вероятных причин снижения выживаемости у пациентов с РПЖ в Республике Марий Эл.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное обсервационное исследование с двумя группами. Опытной группой являлась выборка пациентов с РПЖ, зарегистрированных в Республике Марий Эл (РМЭ), контрольной — общая популяция мужчин РМЭ в возрасте старше 39 лет.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер».

Критерии соответствия

Критерии включения

Пациенты с РПЖ, впервые взятые на учет в период с 2012 по 2021 годы в РМЭ.

Критерии невключения

Не применялись.

Критерии исключения

Не применялись.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Наличие гистологически верифицированного диагноза РПЖ в соответствии с общепринятой методикой.

Подбор участников в группы

В анализ было включено 1434 пациента с РПЖ, данные которых были вынесены в канцер-регистр РМЭ (опытная группа). Контрольную группу составило все мужское население РМЭ.

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Среднегодовая заболеваемость ЗНО на 100 000 населения в общей популяции РМЭ и у пациентов с РПЖ и относительный риск (ОР) ЗНО у них по сравнению с контрольной группой.

Дополнительные показатели исследования

Среднегодовая заболеваемость ЗНО на 100 000 населения в общей популяции РМЭ и у пациентов с РПЖ и относительный риск ЗНО у них в зависимости от вида проводившегося лечения (дистанционная лучевая терапия, радикальная простатэктомия, андрогенодепривационная терапия).

Методы измерения целевых показателей

В группе больных РПЖ была идентифицирована выборка пациентов, имевших дополнительные ЗНО (помимо РПЖ), диагноз которых был установлен в период начиная за 6 месяцев до постановки диагноза РПЖ и завершая концом 2021 года. В результате были рассчитаны значения частоты дополнительных ЗНО. Аналогичные значения для этих ЗНО были рассчитаны и для контрольной группы.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

Оценивалось влияние вида проведенного лечения РПЖ (лучевая терапия, простатэктомия, другие) и возраста на момент постановки диагноза РПЖ на риск развития дополнительных ЗНО.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Для полученных значений объемов большей и меньшей сравниваемых выборок (общая популяция мужчин и выборка пациентов с РПЖ соответственно), а также

общей частоты ЗНО в них (0,003 и 0,084 соответственно) статистическая мощность основного анализа при уровне значимости $\alpha = 0,05$ составила 96,6% и была расценена как адекватная.

Статистические методы

Оценку нормальности распределения выборок проводили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. В качестве параметров описательной статистики для нормально распределенных непрерывных показателей рассчитывали среднее арифметическое (стандартное отклонение), для ненормально распределенных — медиану и размах вариации. Для категориальных показателей рассчитывали частоты. Оценку достоверности различия для нормально распределенных переменных осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Сравнение частоты ЗНО среди пациентов с РПЖ и в общей популяции осуществляли в рамках анализа перекрестных таблиц 2×2 путем расчета относительного риска (ОР) и его 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверность различия констатировали, если рассчитанный 95% ДИ не включал 1. Кроме того, рассчитывали значения критерия хи-квадрат и соответствующие значения *p*.

Также проводили многофакторный бинарный логистический регрессионный анализ с целью идентификации статистически значимых регрессоров (факторов, влияющих на риск дополнительных ЗНО).

Статистические анализы выполняли в программных пакетах SPSS 13.0 (SPSS Inc., США) и Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, США) с использованием встроенных функций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В исследование было включено 317 675 пациентов, соответствовавших критериям отбора по социально-демографическим данным. Все они были разделены на две группы: основную (группу больных РПЖ) и контрольную (все остальные). После исключения из группы больных РПЖ лиц, не имевших другие ЗНО, в данной группе осталось 96 пациентов (финальная группа больных РПЖ). Затем из контрольной группы исключили всех, не имевших ЗНО, которые были зарегистрированы в финальной группе больных РПЖ. Эти пациенты ($n = 893$) составили финальную контрольную группу (рис. 1).

Характеристики выборки (групп) исследования

Средний возраст включенных в анализ пациентов с РПЖ на момент постановки диагноза составлял $69,83 \pm 5,20$ года. Превалирующим гистологическим типом РПЖ являлась ацинарная аденокарцинома. Медиана длительности наблюдения соответствовала 7,1 года. В течение этого периода 96 (6,70%) пациентов имели как минимум одну другую первичную злокачественную опухоль.

Основные результаты исследования

Характеристики пациентов и ЗНО, зарегистрированные у них, представлены в таблице 1.

В период начиная за 6 месяцев до постановки диагноза РПЖ и до истечения 6 месяцев после этого было зарегистрировано 31 (32,29%) дополнительное ЗНО (либо РПЖ был констатирован в течение 6 месяцев после постановки диагноза другого ЗНО), через 6 месяцев — 1 год после постановки диагноза РПЖ — 7 (7,29%) дополнительных ЗНО и в более поздний период — 61 (63,54%) дополнительное ЗНО (табл. 2).

Наиболее распространенными первичными ЗНО, зарегистрированными у пациентов с РПЖ, являлись: рак мочевого пузыря, немеланомный рак кожи, колоректальный рак, рак желудка и почки. Этот спектр не соответствует спектру наиболее частых ЗНО у мужчин в общей популяции (рак кожи и почки не входят в пятерку наиболее частых в ней, в то время как для пациентов с РПЖ менее характерен рак легкого, являющийся наиболее частым ЗНО у мужчин общей популяции).

В таблице 3 представлены сведения о частоте и значениях ОР всех зарегистрированных ЗНО у пациентов с РПЖ и в общей популяции. У пациентов с РПЖ среднегодовая



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям STROBE). Сокращения: ЗНО — злокачественное новообразование; РПЖ — рак предстательной железы.

Fig. 1. Schematic diagram of the research design

Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: ЗНО — malignant neoplasm; РПЖ — prostate cancer.

Таблица 1. Демографические и клиничко-патологические характеристики пациентов с раком предстательной железы, у которых были зарегистрированы дополнительные злокачественные новообразования

Table 1. Demographic and clinicopathological characteristics of prostate cancer patients diagnosed with additional malignancies

	Пациенты, n (%)	Заболеваемость /10 ⁵ случаев РПЖ в год
Количество пациентов	1434	
Возраст, среднее ± стандартное отклонение	69,83 ± 5,20	
Стадия		
0 + I + II	904 (63,04%)	
III + IV	312 (21,76%)	
Не известно	58 (4,04%)	
Зарегистрированы дополнительные злокачественные новообразования		
Одно дополнительное злокачественное новообразование	87 (6,07%)	606,69
Два или более дополнительных злокачественных новообразования	9 (0,63%)	62,76
Индекс Глиссона		
≤6	31 (35,63%)	
7	18 (20,69%)	
≥8	28 (32,18%)	
Данные отсутствуют	10 (11,49%)	
Гистологический тип		
Ацинарная аденокарцинома	76 (87,36%)	
Протоковая аденокарцинома	3 (3,45%)	
Уротелиальная карцинома	1 (1,15%)	
Другие	1 (1,15%)	
Проведено оперативное лечение	48 (50,00%)	
Проведена дистанционная лучевая терапия	22 (22,92%)	
Дополнительные зарегистрированные злокачественные новообразования		
Рак мочевого пузыря	28 (1,95%)	195,26
Рак кожи (немеланомный)	17 (1,19%)	118,55
Колоректальный рак	14 (0,98%)	97,63
Рак желудка	10 (0,70%)	69,74
Рак почки	10 (0,70%)	69,74
Рак легкого	6 (0,42%)	41,84
Меланома	4 (0,28%)	27,89
Рак пищевода	2 (0,14%)	13,95
Рак поджелудочной железы	2 (0,14%)	13,95
Миеломная болезнь	2 (0,14%)	13,95
Хронический лимфобластный лейкоз	2 (0,14%)	13,95
Рак желчевыводящих путей	1 (0,07%)	6,97
Рак анального канала	1 (0,07%)	6,97
Рак губы	1 (0,07%)	6,97
Рак почечной лоханки	1 (0,07%)	6,97
Рак грушевидного синуса	1 (0,07%)	6,97
Злокачественное новообразование костной ткани	1 (0,07%)	6,97
Увеальная меланома	1 (0,07%)	6,97
Рак щитовидной железы	1 (0,07%)	6,97
Рак ротоглотки	1 (0,07%)	6,97

Примечание: таблица составлена авторами; суммы процентов могут не соответствовать 100% ввиду округления. Сокращение: РПЖ — рак предстательной железы.

Note: compiled by the authors; total percent may not correspond to 100% due to rounding. Abbreviation: РПЖ — prostate cancer.

Таблица 2. Сроки выявления дополнительных злокачественных новообразований у пациентов с раком предстательной железы

Table 2. Detection timing of additional malignancies in patients with prostate cancer patients

Сроки выявления дополнительных ЗНО	Когорта			Всего
	Простатэктомия	ДЛТ	Только андрогенодепривационная и/или симптоматическая терапия	
За 6 месяцев до — 6 месяцев после постановки диагноза РПЖ	12 (25,00%)	5 (22,73%)	10 (38,46%)	27 (28,13%)
Через 6 месяцев — 1 год после постановки диагноза РПЖ	2 (4,17%)	2 (9,09%)	3 (10,71%)	7 (7,30%)
Через ≥ 1 года после постановки диагноза РПЖ	34 (70,83)	15 (68,18%)	11 (42,31%)	59 (62,50%)
Всего	48 (100%)	22 (100%)	26 (100%)	96 (100%)

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ЗНО — злокачественное новообразование; РПЖ — рак предстательной железы; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ЗНО — malignant neoplasm; РПЖ — prostate cancer; ДЛТ — remote radiation therapy.

Таблица 3. Сравнительный среднегодовой риск множественных злокачественных новообразований у пациентов с раком предстательной железы и в общей популяции мужчин в Республике Марий Эл

Table 3. Comparative average annual risk of multiple malignancies in prostate cancer patients and in the general male population in the Mari El Republic

	Пациенты с РПЖ, (n)	Общая популяция (n)	Относительный риск (95% ДИ)	P
Все пациенты	1434	317 675	16,65 (18,94–28,52)	<0,0001
Множественные ЗНО	96	863		

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ЗНО — злокачественное новообразование; РПЖ — рак предстательной железы; ДИ — доверительный интервал.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ЗНО — malignant neoplasm; РПЖ — prostate cancer; ДИ — confidence interval.

частота дополнительных ЗНО составила 0,67%, что достоверно выше, чем в общей мужской популяции (0,03%; ОР = 16,65, $P < 0,001$).

После исключения ЗНО, встречавшихся у пациентов с РПЖ только в виде единичных случаев, были рассчитаны значения заболеваемости и относительного риска наиболее распространенных вторых первичных ЗНО у пациентов с РПЖ и в общей популяции. Соответствующие сведения приведены в таблице 4. Пятью наиболее частыми ЗНО, относительный риск которых у пациентов с РПЖ был достоверно выше такового в общей популяции, являлись: рак мочевого пузыря, кожи (немеланомный), колоректальный рак, рак желудка и почки. Значения заболеваемости и ОР большинства встречавшихся с меньшей частотой ЗНО также были выше среднепопуляционных значений.

Дополнительно к этому было констатировано достоверное повышение заболеваемости следующими ЗНО у больных РПЖ: меланома (ОР = 4,42; 95% ДИ: 1,65–11,88); миеломная болезнь (ОР = 4,42; 95% ДИ: 1,65–11,88), рак анального канала (ОР = 11,07; 95% ДИ: 1,49–82,43); почечной лоханки (ОР = 11,07; 95% ДИ: 1,49–82,43), грушевидного синуса (ОР = 22,14; 95% ДИ: 2,84–172,83) и злокачественное новообразование костной ткани (ОР = 22,14; 95% ДИ: 2,84–172,83). Однако четыре последних ЗНО были зарегистрированы среди пациентов с РПЖ только однократно, поэтому при интерпретации полученных сведений, по нашему мнению, следует соблюдать осторо-

жность ввиду высокой вероятности систематической погрешности, обусловленной малым количеством наблюдаемых случаев.

Случаев достоверного снижения заболеваемости отдельными ЗНО у пациентов с РПЖ по сравнению со среднепопуляционными показателями зафиксировано не было, однако отмечалось недостоверное снижение риска рака легкого у пациентов с РПЖ (ОР = 0,64; 95% ДИ: 0,29–1,42).

Дополнительные результаты исследования

В течение года после постановки диагноза РПЖ 22 (22,92%) пациента получили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ). Среди пациентов, которым ДЛТ не выполнялась, 48 (50,00%) пациентам была выполнена радикальная простатэктомия, остальные пациенты получали только андрогенодепривационную терапию в постоянном или интермиттирующем режимах либо только симптоматическую терапию.

Возраст пациентов когорты простатэктомии и ДЛТ был аналогичен ($66,25 \pm 7,98$ года — в когорте простатэктомии и $68,97 \pm 8,03$ года — в когорте ДЛТ, $P = 0,360$). Однако пациенты когорты ДЛТ имели более высокие значения индекса Глиссона по сравнению с когортой простатэктомии (> 8 баллов: 14 из 48 пациентов [29,17%] по сравнению с 16 из 22 пациентов [72,73%]; $P = 0,039$) и более высокую опухолевую массу (стадии Т2 и Т3: 8 из 48 пациентов [16,67%] по сравнению с 16 из 22 пациентов [72,73%]; $P = 0,004$).

Таблица 4. Сравнение рисков встречавшихся дополнительных первичных злокачественных новообразований у пациентов с раком предстательной железы и в общей популяции мужчин в Республике Марий Эл
Table 4. Comparison of risks of additional primary malignancies in prostate cancer patients and in the general male population in the Mari El Republic

	Дополнительные первичные ЗНО у пациентов с РПЖ (<i>n</i>)	ЗНО в общей популяции (<i>n</i>)	Заболеваемость / 10 ⁵ случаев РПЖ	Заболеваемость / 10 ⁵ в общей популяции	Относительный риск (95% ДИ)	<i>P</i>
Рак мочевого пузыря	28	403	1952,58	12,59	15,23 (10,42–22,26)	<0,0001
Рак кожи (немеланомный)	17	993	1185,50	311,64	3,77 (2,34–6,07)	<0,0001
Колоректальный рак	14	1471	976,29	462,74	2,10 (1,24–3,54)	0,0056
Рак желудка	10	1104	697,35	346,27	2,01 (1,08–3,73)	0,0286
Рак почки	10	473	697,35	147,95	4,69 (2,51–8,75)	<0,0001
Рак легкого	6	2090	418,41	657,91	0,64 (0,29–1,42)	0,2698
Меланома	4	201	278,94	62,96	4,42 (1,65–11,88)	0,0033
Рак пищевода	2	374	139,47	116,47	1,20 (0,30–4,80)	0,0863
Рак поджелудочной железы	2	352	139,47	110,18	1,27 (0,32–5,08)	0,0665
Миеломная болезнь	2	202	139,47	22,04	4,42 (1,65–11,88)	0,0034
Хронический лимфобластный лейкоз	2	141	139,47	44,07	3,16 (0,78–12,76)	0,1079
Рак желчевыводящих путей	1	52	69,74	15,74	4,43 (0,61–32,03)	0,1511
Рак анального канала	1	23	69,74	6,30	11,07 (1,49–82,43)	0,0266
Рак губы	1	151	69,74	47,22	1,48 (0,21–10,54)	0,7025
Рак почечной лоханки	1	20	69,74	6,30	11,07 (1,49–82,43)	0,0189
Рак грушевидного синуса	1	13	69,74	3,15	22,14 (2,84–172,83)	0,0063
Злокачественное новообразование костной ткани	1	14	69,74	3,15	22,14 (2,84–172,83)	0,0076
Увеальная меланома	1	33	69,74	9,44	7,38 (1,01–54,08)	0,0607
Рак щитовидной железы	1	74	69,74	22,04	3,16 (0,44–22,76)	0,2761
Рак ротоглотки	1	33	69,74	9,44	7,38 (1,01–54,08)	0,0607

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: ЗНО — злокачественное новообразование; РПЖ — рак предстательной железы; ДИ — доверительный интервал.

Note: compiled by the authors. Abbreviations: ЗНО — malignant neoplasm; РПЖ — prostate cancer; ДИ — confidence interval.

При раздельном анализе ЗНО, зарегистрированных у пациентов с РПЖ, перенесших простатэктомию и ДЛТ, достоверного различия спектров онкологической заболеваемости констатируется не было, однако отмечено значительное номинальное повышение относительной частоты рака мочевого пузыря, желудка и поджелудочной железы (табл. 5). При этом в рамках многофакторного анализа у пациентов когорты ДЛТ отмечалось достоверное повышение риска дополнительных ЗНО по сравнению с пациентами, не получавшими ДЛТ (ОР = 1,33; 95% ДИ, 1,07–1,49; *P* < 0,001). Возраст на момент постановки диагноза РПЖ также ассоциировался с повышением риска развития дополнительных ЗНО (ОР = 1,03 на каждый дополнительный год жизни; 95% ДИ: 1,01–1,04 на каждый дополнительный год жизни; *P* < 0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В исследовании продемонстрировано достоверное повышение заболеваемости отдельными ЗНО у пациентов с РПЖ по сравнению с таковой в общей мужской популя-

ции. При этом структура онкологической заболеваемости у данных пациентов отличается от таковой в общей популяции.

Ограничения исследования

Во-первых, данное исследование являлось ретроспективным и проводилось на базе канцер-регистра только одного субъекта РФ (РМЭ). Кроме того, в канцер-регистре, откуда брались данные для анализа, отсутствовала важная клиническая информация, в частности, о сопутствующих заболеваниях и их клинических проявлениях. Длительный период наблюдения мог ассоциироваться с изменением подходов к диагностике и лечению как РПЖ (особенно ввиду внедрения современных методик лучевой терапии, таких как модулированная по интенсивности, объемно-модулированная ротационная и стереотаксическая, характеризующихся более высокой конформностью), так и других ЗНО, что может вносить систематическую погрешность.

Определенным ограничением исследования является сравнение частоты ЗНО между выборкой пациентов с РПЖ и общей мужской популяцией. Однако все значе-

Таблица 5. Злокачественные новообразования, выявленные у пациентов с раком предстательной железы, перенесших простатэктомию и дистанционную лучевую терапию

Table 5. Malignancies identified in prostate cancer patients underwent prostatectomy and remote radiation therapy

Злокачественные новообразования	Когорта			
	Простатэктомия		ДЛТ	
	абсолютное количество	%	абсолютное количество	%
Рак кожи	16	33,33	2	9,09
Рак почки	7	14,58	3	13,64
Рак легкого	7	14,58	2	9,09
Рак мочевого пузыря	5	10,42	5	22,73
Колоректальный рак	4	8,33	3	13,64
Меланома	3	6,25	0	0,00
Миеломная болезнь	2	4,17	0	0,00
Рак желудка	2	4,17	5	22,73
Рак поджелудочной железы	1	2,01	2	9,09
Хронический лимфобластный лейкоз	1	2,01	0	0,00
Всего	48	100,00	22	100,00

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращение: ДЛТ — дистанционная лучевая терапия.

Note: compiled by the authors. Abbreviation: ДЛТ — remote radiation therapy.

ния стандартизированной заболеваемости ЗНО, которые используются для планирования скрининговых программ, рассчитываются именно для общей популяции. Поэтому, несмотря на возможную систематическую погрешность проведенного формального статистического анализа, обусловленную дизайном данного сравнения, использованный подход мы расценили как оправданный и позволяющий проанализировать особенности онкологической заболеваемости у пациентов с РПЖ и наметить принципы их динамического наблюдения исходя из выявленных закономерностей.

Интерпретация результатов исследования

Согласно оценкам, у 2,8–3,6% пациентов, страдающих ЗНО, развиваются последующие злокачественные опухоли [6], что согласуется с полученными нами данными. При этом полученные результаты, очевидно, определяются объемом обследования пациентов, поскольку в последнем исследовании максимальные значения были получены у пациентов, регулярно наблюдавшихся посредством лучевых методов (рентгенографии, компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии), и эти опухоли имели меньший размер и более благоприятную стадию заболевания [7].

Экспозиция ионизирующему излучению является хорошо известным фактором риска злокачественных опухолей. Наше исследование показало, что у пациентов, перенесших ДЛТ, по сравнению с пациентами, перенесшими простатэктомию, возрастает риск развития дополнительных ЗНО, вероятно, во многом за счет повышения риска рака мочевого пузыря и прямой кишки. Хотя сравнительно короткий период наблюдения (медиана — 7,1 года) не позволил нам полностью оценить данный риск, результаты других исследований подтверждают эти наблюдения [8]. Moon et al. отметили повышение риска рака мочевого пузыря после ДЛТ по сравнению с брахитерапией. Эти же

авторы отмечали при длительности наблюдения 10,6 года повышение риска меланомы и рака прямой кишки, слепой кишки, поперечной ободочной кишки, желудка и легкого у пациентов, перенесших ДЛТ, по сравнению с не получавшими лучевой терапии пациентами, при отсутствии повышения данного риска при использовании брахитерапии [9]. Brenner et al. при средней длительности наблюдения 4 года показали, что по сравнению с хирургическим лечением ДЛТ ассоциируется с небольшим повышением риска солидных опухолей, в частности, рака мочевого пузыря, прямой кишки, легкого и сарком [10]. Neugut et al. использовали данные американской программы «Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты» (SEER) для оценки риска дополнительных ЗНО после постановки диагноза рака простаты и выявили повышение риска рака мочевого пузыря и хронического лимфолейкоза, но не рака прямой кишки и острого нелимфоцитарного лейкоза, у мужчин, получавших лучевую терапию. При этом отмечалось прогрессивное увеличение риска рака мочевого пузыря по мере удлинения периода наблюдения с ОР = 1,0 (95% ДИ: 0,8–1,2) — в период через 0,5–5 лет после лечения до ОР = 1,3 (95% ДИ: 1,0–1,7) — через 5–8 лет после лечения и ОР = 1,5 (95% ДИ: 1,0–2,0) — через >8 лет после лечения, что согласуется с полученными нами результатами [11]. Vaxter et al. при средней длительности наблюдения 9 лет оценивали влияние лучевой терапии на риск рака прямой кишки, ректосигмоидного отдела / слепой кишки и остальных отделов ободочной кишки. Эти авторы также показали достоверное повышение риска рака прямой кишки у мужчин, перенесших лучевую терапию, по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения (ОР = 1,7; 95% ДИ: 1,4–2,2). При этом повышения риска рака остальных отделов ободочной кишки зафиксировано не было [12]. В то же время, учитывая большое количество описанных случаев синхронного РПЖ и рака мочевого пузыря (частота которого может достигать 8,8%), нельзя

исключить наличие альтернативных механизмов данного феномена [13].

Кроме того, ранее отмечалось, что экспозиция костного мозга тазовой области потенциально высоким дозам ионизирующего излучения при радиотерапии повышает частоту анемии [14]. При этом экспозиция ионизирующего излучения является также фактором риска лимфом [15], и в ретроспективном исследовании у пациентов с РПЖ, получавших лучевую терапию в период с 1999 по 2011 год, отмечалось повышение риска миелодиспластического синдрома и острого миелолейкоза (ОР = 1,51). В этом исследовании медиана времени до развития миелодиспластического синдрома или острого миелолейкоза была неожиданно короткой (приблизительно 3 года), в результате неясно, ассоциировано ли это повышение риска с лучевой терапией или другими факторами [16]. В нашем исследовании достоверного повышения риска гемобластозов не отмечалось, однако это может быть обусловлено относительно небольшим объемом популяции. Тем не менее данная информация, как представляется, была бы полезна для клиницистов с целью оптимизации программы последующего наблюдения пациентов с РПЖ.

СПИСОК ЛИТЕАТУРЫ / REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Barchuk A, Belyaev A, Gretssova O, Tursun-zade R, Moshina N, Znaor A. History and current status of cancer registration in Russia. *Cancer Epidemiology*. 2021;73:101963. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2021.101963>
- Wallis C, Cheung P, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz L, Kulkarni G, Lee Y, Kodama R, Narod S. Complications following surgery with or without radiotherapy or radiotherapy alone for prostate cancer. *British journal of cancer*. 2015;112:977. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.54>
- Wallis CJ, Herschorn S, Saskin R, Su J, Klotz LH, Chang M, Kulkarni GS, Lee Y, Kodama RT, Narod SA. Complications after radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results of a population-based, propensity score–matched analysis. *Urology*. 2015;85:621–628. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.11.037>
- de Gonzalez AB, Curtis RE, Kry SF, Gilbert E, Lamart S, Berg CD, Stovall M, Ron E Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries. *The Lancet Oncology*. 2011;12:353–360. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70061-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70061-4)
- Mukaiyama Y, Suzuki M, Morikawa T, Mori Y, Takeshima Y, Fujimura T, Fukuhara H, Nakagawa T, Nishimatsu H, Kume H, Homma Y. Multiple primary malignant neoplasms of the glottis, renal pelvis, urinary bladder, oral floor, prostate, and esophagus in a Japanese male patient: a case report. *World J Surg Oncol*. 2014;12:294. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-294>
- Liu KL, Huang KH, Lu YC, Tsai YC, Chow PM, Weng WC, Huang WY, Chueh SCJ. The risk of subsequent malignancies in patients with renal cell carcinoma: A nationwide, population-based study. *Urological Science*. 2022;33(3):124. http://dx.doi.org/10.4103/uros.uros_135_21
- Davis EJ, Beebe-Dimmer JL, Yee CL, Cooney KA. Risk of second primary tumors in men diagnosed with prostate cancer: a population-based cohort study. *Cancer*. 2014;120(17):2735–2741. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28769>
- Bagshaw HP, Arnow KD, Trickey AW, Leppert JT, Wren SM, Morris AM. Assessment of Second Primary Cancer Risk Among Men Receiving Primary Radiotherapy vs Surgery for the Treatment of Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2223025. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.23025>
- Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Shah PS, Danjoux C, Narod SA, Nam RK. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i851. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i851>
- Shin TJ, Choe M, Kim BH, Byun SJ. Early Detection of Secondary Bladder Urothelial Carcinoma and Disseminated Bone Metastases with Normal Prostate-Specific Antigen Level after Pelvic Salvage Radiotherapy in Prostate Cancer. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1249. <http://dx.doi.org/10.3390/life13061249>
- Omer DM, Thompson HM, Verheij FS, Yuval JB, Rosen R, Beets NRA, Luthra A, Romesser PB, Paty PB, Garcia-Aguilar J, Sanchez-Vega F. Rectal Cancer after Prostate Radiation: A Complex and Controversial Disease. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8):2214. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15082214>
- Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю., Нюшко К.М. Первично-множественный рак мочевого пузыря и предстательной железы у больных, перенесших радикальную цистэктомию. *Онкоурология*. 2005;1(2):40–45. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-2-40-45>
Alekseev BYa, Rusakov IG, Frank GA, Andreeva YuYu, Nyushko KM. Primary multiple prostate and bladder cancer in patients undergone radical cystoprostatectomy. *Cancer Urology*. 2005;1(2):40–45 (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-2-40-45>
- Makubi A, Shiyo A, Kahesa C. Anaemia prevalence and factors associated with haemoglobin change following radiotherapy in individuals with cancers at the Ocean Road Cancer Institute in Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*. 2016;18(2). <http://dx.doi.org/10.4314/thrb.v18i2.3>
- Harbron RW, Pasqual E. Ionising radiation as a risk factor for lymphoma: a review. *J Radiol Prot*. 2020;40(4). <https://doi.org/10.1088/1361-6498/abbe37>
- Wang R, Zeidan AM, Yu JB, Soulos PR, Davidoff AJ, Gore SD, Huntington SF, Gross CP, Ma X. Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia After Radiotherapy for Prostate Cancer: A Population-Based Study. *Prostate*. 2017;77(5):437–445. <https://doi.org/10.1002/pros.23281>
- Zhu G, Liang L, Li L, Dang Q, Song W, Yeh S, He D, Chang C. The expression and evaluation of androgen receptor in human renal cell carcinoma. *Urology*. 2014;83(2):S10.e19–24. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2013.10.022>
- You B, Sun Y, Luo J, Wang K, Liu Q, Fang R, Liu B, Chou F, Wang R, Meng J, Huang CP, Yeh S, Chang C, Xu W. Androgen receptor promotes renal cell carcinoma (RCC) vasculogenic mimicry (VM) via altering TWIST1 nonsense-mediated decay through lncRNA-TANAR.

Oncogene. 2021;40(9):1674–1689. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01616-1>

19. Foersch S, Schindeldecker M, Keith M, Tagscherer KE, Fernandez A, Stenzel PJ, Pahernik S, Hohenfellner M, Schirmacher P, Roth W, Macher-Goeppinger S. Prognostic relevance of androgen receptor expression

in renal cell carcinomas. *Oncotarget*. 2017;8(45):78545–78555. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20827>

20. Bialek J, Piwonka M, Kawan F, Fornara P, Theil G. Differential Expression of the Androgen Receptor, Splice Variants and Relaxin 2 in Renal Cancer. *Life (Basel)*. 2021;11(8):731. <https://doi.org/10.3390/life11080731>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пасынков Дмитрий Валерьевич ✉ — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением лучевой диагностики Государственного бюджетного учреждения Республики Марий Эл «Республиканский клинический онкологический диспансер»; заведующий кафедрой лучевой диагностики и онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет»; ассистент кафедры ультразвуковой диагностики Казанской государственной медицинской академии — филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Россий-

ская медицинская академия непрерывного профессионального образования».

<https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>

Фатыхов Руслан Ильгизарович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Марийский государственный университет»; ассистент кафедры общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7322-8853>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Dmitry V. Pasyнков ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Radiation Diagnostics Unit, Republican Clinical Oncologic Dispensary of the Mari El Republic; Head of the Radiation Diagnostics and Oncology Department, Mari State University; Assistant of Ultrasound Diagnostics Department, Kazan State Medical Academy, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training.

<https://orcid.org/0000-0003-1888-2307>

Ruslan I. Fatykhov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Radiation Diagnostics and Oncology Department, Mari State University; Assistant of General Surgery Department, Kazan State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7322-8853>



Некоторые методологические аспекты проведения и оценки диспансеризации взрослого населения: систематический обзор нормативной правовой документации в сфере охраны здоровья граждан Российской Федерации

О.О. Захарченко✉, И.Б. Шикина, Д.С. Терентьева

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, 127254, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. В сфере охраны здоровья населения основные постулаты методологии профилактической деятельности как приоритетной определены в Конституции Российской Федерации и федеральных законах. Методология как система принципов и способов организации и построения профилактической деятельности, в том числе диспансеризации взрослого населения, представлена в отраслевых нормативных правовых актах, а именно в приказах Минздрава России. От качества и обоснованности методологических положений нормативного правового акта зависят результативность и эффективность самого крупного профилактического мероприятия государственной системы здравоохранения — диспансеризации определенных групп взрослого населения России.

Цель исследования — оценить полноту и объективность методологических подходов к проведению и оценке диспансеризации определенных групп взрослого населения, отраженных в нормативных правовых актах. **Методы.** Проведен систематический обзор нормативной правовой документации Российской Федерации в сфере здравоохранения на предмет наличия основ методологии проведения и оценки профилактических мероприятий с точки зрения методологии проведения и оценки диспансеризации определенных групп взрослого населения с января 2012 по декабрь 2022 г. Поиск информации осуществлялся в базе данных справочной правовой системы «КонсультантПлюс» и на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в электронных базах научных электронных библиотек «КиберЛенинка» и eLIBRARY.RU. Исследование проводилось с помощью методов контент-анализа, аналитического обобщения, аналогий, формализации. Проводился анализ данных на предмет организации проведения диспансеризации взрослого населения, оценки ее результативности и эффективности в соответствии с нормативными правовыми актами, а также оценка качества данных, получаемых в процессе проведения диспансеризации. **Результаты.** Динамическое ретроспективное изучение нормативной правовой базы, в том числе приказов Минздрава России, как утративших силу, так и действующих ныне, позволило выявить методологические недостатки проведения и оценки диспансеризации. Методология проведения диспансеризации взрослого населения отражена в нормативных правовых актах, однако регламентируется не одним, а несколькими документами, что создает определенную сложность в их интерпретации и использовании на практике. Методология оценки и контроля осуществления диспансеризации, фактически не определена, поскольку базируется на единственном показателе «охват населения профилактическими медицинскими осмотрами и диспансеризацией», который не отражает реального эффекта от проведения самого крупного профилактического мероприятия государственной системы здравоохранения. Требуется разработка новых методологических подходов к проведению и оценке диспансеризации в целом. Изучение и оценка итогов диспансеризации базируются на анализе статистических данных, методология сбора которых также несовершенна. Это негативно влияет на качество статистических данных, что приводит к неадекватной интерпретации данных и, как следствие, к ошибочным управленческим решениям, принимаемым на всех уровнях исполнительной власти. **Заключение.** Целесообразно разработать общую методологию проведения диспансеризации, в том числе рассмотреть возможность создания интегрального показателя оценки диспансеризации. Для этой цели необходимо привлечь специалистов в области не только здравоохранения, но и в смежных областях. Координатором по созданию методологии организации, проведения и оценки диспансеризации должен стать врач — организатор здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: методология проведения диспансеризации; диспансеризация взрослого населения; первичные статистические данные; нормативная правовая база диспансеризации; критерии оценки; результативность диспансеризации; эффективность диспансеризации

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Захарченко О.О., Шикина И.Б., Терентьева Д.С. Некоторые методологические аспекты проведения и оценки диспансеризации взрослого населения: систематический обзор нормативной правовой документации в сфере охраны здоровья граждан Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):66–80. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-66-80>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: исследование выполнено в соответствии с государственным заданием федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00126-22-00 на 2022 г. и на плановый период 2023 и 2024 гг.: «Исследование результативности системы здравоохранения Российской Федерации при реализации Национального проекта «Здравоохранение» в условиях цифровизации».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, представленные в исследовании, являются результатом анализа общедоступной нормативной правовой базы и научной литературы, представленной в открытом доступе. Ознакомиться с нормативными правовыми актами можно через представленные в статье сноски и список литературы.

© Захарченко О.О., Шикина И.Б., Терентьева Д.С., 2023

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение исследования одобрено этическим комитетом по экспертизе социологических исследований в сфере общественного здравоохранения при федеральном государственном бюджетном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, Россия), заключение № 3/2022 от 13.05.2022 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: О.О. Захарченко, И.Б. Шикина, Д.С. Терентьева — разработка концепции и дизайна исследования; Д.С. Терентьева — обзор литературы и нормативной правовой документации; О.О. Захарченко, И.Б. Шикина — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; О.О. Захарченко, И.Б. Шикина, Д.С. Терентьева — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценных замечаний 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:** Захарченко Ольга Олеговна, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, 127254, Россия. E-mail: zakharchenko@mednet.ru.

Получена: 15.06.2023 / Получена после доработки: 11.10.2023 / Принята к публикации: 06.11.2023

Some methodological aspects of conducting and evaluating adult health check-up: a systematic review of regulatory public health documentation in the Russian Federation

Olga O. Zaharchenko✉, *Irina B. Shikina*, *Dina S. Terenteva*

Russian Research Institute of Health, Dobrolyubova str., 11, Moscow, 127254, Russia

ABSTRACT

Background. The Constitution of the Russian Federation and federal laws define the main postulates of the methodology for preventive measures as a priority in the field of public health. Sectoral regulatory legal acts, namely, orders of the Ministry of Health of Russia present the methodology as a system of principles and methods for organizing preventive activities, including health check-ups of the adult population. The effectiveness of the largest preventive measure of the Russian health care system — health check-ups of certain groups of the adult population — depends on the quality and validity of the methodological provisions of the regulatory legal act. **Objective.** To assess the completeness and objectivity of methodological approaches to conducting and evaluating medical check-ups of certain groups of the adult population, reflected in regulatory legal acts. **Methods.** The research methodology involved a systematic review of the regulatory documentation of the Russian Federation in the field of health care from January 2012 to December 2022 to verify the basics of the methodology for conducting and evaluating preventive measures for certain groups of the adult population. The information was searched in the database of the ConsultantPlus legal reference system and on the official website of the Ministry of Health (Russian Federation), as well as in the electronic databases of the CyberLeninka and eLIBRARY.RU scientific electronic libraries. The study involved the methods of content analysis, analytical generalization, analogies, and formalization. Data analysis was focused on the organization of the health check-up of the adult population, the evaluation of its performance and effectiveness in accordance with regulatory legal acts, as well as the assessment of the quality of data obtained during the check-up. **Results.** A dynamic retrospective study of the regulatory framework, including the orders of the Ministry of Health of Russia, both those that have expired and those that are currently in force, identified methodological shortcomings in conducting and evaluating medical check-ups. The methodology for health check-ups of the adult population is reflected in regulatory acts. However, their number exceeds one or several documents, thereby creating a certain complexity in their interpretation and use in practice. The methodology for assessing and monitoring the implementation of health check-ups appears to be poorly defined, since it is based on a single indicator — coverage of the population with preventive check-ups and clinical examinations, thereby failing to reflect the real effect of the largest preventive measure of the state health care system. The issue requires new methodological approaches to conducting and evaluating health check-ups as a whole. The study and evaluation of check-up results is based on the statistical data analysis with imperfect methodology for collecting the data. This negatively affects the quality of statistical data, thereby leading to inadequate interpretation of the data and, as a result, to erroneous management decisions made at all levels of the executive branch. **Conclusion.** It is advisable to develop general methodology for conducting medical check-ups, and to consider the feasibility of creating an integral indicator for evaluating them. Specialists in the field of health care, as well as in related fields, should be involved for this purpose. A medical health officer should be assigned to coordinate the development of a methodology for organizing, conducting and evaluating health check-ups.

KEYWORDS: methodology of health check-ups, health check-up of adult population, primary statistical data, regulatory framework of health check-up, evaluation criteria; performance of health check-up, effectiveness of health check-up

FOR CITATION: Zaharchenko OO, Shikina IB, Terenteva DS. Some methodological aspects of conducting and evaluating adult health check-up: a systematic review of regulatory public health documentation in the Russian Federation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):66–80. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-66-80>

FUNDING: The study was carried out within the framework of the state assignment of Russian Research Institute of Health, No. 056-00126-22-00 for 2022 and for the planning period of 2023 and 2024: “Study into effectiveness of the health care system of the Russian Federation in the implementation of the «Health care» national project under conditions of digitalization.”

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data presented in the study are the result of an analysis of the publicly available regulatory framework and scientific literature available in the public domain. Regulatory acts are accessible through the footnotes and the list of references presented in the paper.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The study was approved by the Research Ethics Committee of Russian Research Institute of Health, (Dobrolyubova str., 11, Moscow, Russia), Conclusion No. 3/2022 dated 13.05.2022

AUTHOR CONTRIBUTIONS: O.O. Zaharchenko, I.B. Shikina, D.S. Terenteva — concept statement and contribution to the scientific layout; D.S. Terenteva — review of the literature and regulatory documentation; O.O. Zakharchenko, I.B. Shikina — drafting the manuscript and preparing its final version; O.O. Zaharchenko, I.B. Shikina, D.S. Terenteva — 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:** Olga O. Zaharchenko, Researcher, Russian Research Institute of Health. Address: Dobrolyubova str., 11, Moscow, 127254, Russia. E-mail: zakharchenko@mednet.ru.

Received: 15.06.2023 / **Revised:** 11.10.2023 / **Accepted:** 06.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Согласно Конституции (статья 7) Российская Федерация является социальным государством, политика которого направлена на обеспечение условий для достойной жизни и свободного развития человека, в том числе охраны труда и здоровья людей. В статье 41 закреплено право на охрану здоровья, а также отмечено, что «финансируются федеральные программы охраны и укрепления здоровья населения, принимаются меры по развитию государственной, муниципальной, частной систем здравоохранения, поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, санитарно-эпидемиологическому благополучию»¹. Таким образом, на общегосударственном уровне декларируется, что неотъемлемой частью достойной жизни и свободного развития человека является наличие здоровья, причем внимание акцентируется на его охране и укреплении и санитарно-эпидемиологическом благополучии [1, 2].

К тому же следует отметить, что согласно статье 72 Конституции Российской Федерации (РФ) вопросы сохранения и укрепления общественного здоровья, создания условий для ведения здорового образа жизни, формирования культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью находятся в совместном ведении Российской Федерации и субъектов Российской Федерации, что позволяет говорить об ответственности органов государственной власти федерального и регионального уровня в части охраны и укрепления здоровья граждан наравне с самими гражданами [3, 4]. Отметим, что органы местного самоуправления обеспечивают доступность медицинской помощи в пределах своей компетенции (ст. 132 Конституции РФ).

В соответствии с Конституцией Российской Федерации в 2011 г. был принят Федеральный закон № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ФЗ № 323-ФЗ)², ставший основополагающей частью законодательства в сфере охраны

здоровья граждан. Принимаемые на основе ФЗ № 323-ФЗ другие федеральные законы, иные нормативные правовые акты Российской Федерации, законы и иные нормативные правовые акты субъектов Российской Федерации не должны ему противоречить³. Таким образом, понятия и нормы, определенные в ФЗ № 323-ФЗ, лежат в основе любого нормативного правового акта, принимаемого на федеральном, региональном уровнях и уровне медицинской организации, и по сути представляют собой методологический фундамент охраны здоровья граждан, развития здравоохранения, его профилактического направления и, как следствие, проведения диспансеризации населения⁴ [5–7].

Явно выраженная профилактическая составляющая в сфере охраны здоровья нашла отражение в пункте 8 статьи 4 ФЗ № 323-ФЗ. Приоритет профилактики в сфере охраны здоровья провозглашен как один из основных принципов охраны здоровья. В пункте 4 статьи 12 одним из путей обеспечения приоритета профилактики в сфере охраны здоровья названо проведение профилактических осмотров и диспансеризации в соответствии с законодательством Российской Федерации⁵.

Итак, профилактические осмотры и диспансеризация определяются законодательством Российской Федерации в качестве пути, иными словами, направления деятельности, обеспечивающего приоритет профилактики в сфере здравоохранения, что, безусловно, перекликается со словами Н.А. Семашко о том, что профилактика — это путь, которым мы идем, диспансеризация — метод решения профилактических задач [8].

Таким образом, в основном законе Российской Федерации и ФЗ № 323-ФЗ заложены основные постулаты, которые должны лечь в основу методологии профилактической деятельности как приоритетной с указанием направления, например диспансеризация населения. Рассматривая методологию как систему принципов и способов организации и построения теоретической и практической деятельности, целесообразно представить ее основные

¹ Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020).

² Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

³ Там же.

⁴ Развитие системы здравоохранения России в контексте формирования культуры ответственного отношения граждан к своему здоровью. *Менеджмент качества в медицине*. 2020;3:11–18.

⁵ Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

положения в нормативных правовых актах, в соответствии с которыми и будет проводиться диспансеризация. Отметим, что результативность и эффективность диспансеризации определенных групп взрослого населения Российской Федерации напрямую зависят от качества и обоснованности методологических положений нормативного правового акта, регламентирующего ее проведение [9–13].

Цель исследования — оценить полноту и объективность методологических подходов к проведению и оценке диспансеризации определенных групп взрослого населения, отраженных в нормативных правовых актах.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведен систематический обзор нормативной правовой документации Российской Федерации в сфере здравоохранения на предмет наличия основ методологии проведения и оценки профилактических мероприятий с точки зрения методологии проведения и оценки диспансеризации определенных групп взрослого населения в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [14].

Критерии приемлемости

Оценка нормативных правовых актов на соответствие критериям включения проводилась посредством сплошного исследования полного текста документа.

Критерии включения

Нормативные правовые акты, касающиеся методологии проведения профилактических мероприятий, а именно диспансеризации взрослого населения.

Критерии исключения

Нормативные правовые акты, не касающиеся методологии проведения профилактических мероприятий, в том числе профилактических медицинских осмотров и диспансеризации взрослого населения.

Источники информации

Проводился поиск информации в базе данных справочной правовой системы «КонсультантПлюс» и на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в электронных базах научных электронных библиотек «КиберЛенинка» и eLIBRARY.RU. Проанализирована нормативная правовая база, на основании которой проводится диспансеризация взрослого населения с января 2012 по декабрь 2022 г.

Стратегия поиска

Поисковый запрос включал следующие слова: «охрана здоровья населения», «профилактические мероприятия», «профилактический медицинский осмотр», «диспансеризация взрослого населения», «методология проведения диспансеризации», «методология оценки проведения диспансеризации», «оценка результативности диспансеризации», «оценка эффективности диспансеризации».

Отбор исследований

Исходно проводился скрининг названия и/или резюме потенциальных исследований, далее изучался полный текст документа/статьи.

Процесс сбора данных

Процедура отбора нормативных правовых актов включала анализ на предмет соответствия ключевым словам проводимого нами исследования. Контент-анализ основывался на отборе научных исследований, соответствующих теме «методология проведения и оценки диспансеризации взрослого населения».

Данные и обобщенная величина эффекта

Исследование проводилось с помощью методов контент-анализа, аналитического обобщения, аналогий, формализации. Проводился анализ данных на предмет организации проведения диспансеризации взрослого населения, оценки ее результативности и эффективности в соответствии с нормативными правовыми актами, а также оценка качества данных, получаемых в процессе проведения диспансеризации и отраженных в форме отраслевой статистической отчетности № 131/о⁶.

Извлечение данных и оценка качества

Анализируемые документы были отобраны согласно критериям включения и исключения в соответствии с целью исследования и заранее определенными критериями. Особое внимание уделялось данным, касающимся методологии проведения и оценки результативности и эффективности диспансеризации взрослого населения. В ходе исследования оценивалось качество данных, собранных согласно действующим нормативным правовым актам, на предмет адекватной оценки результативности диспансеризации.

Статистический анализ

Не проводился.

Синтез результатов

Не проводился.

Риск предвзятости в отдельных исследованиях

Не оценивался.

Дополнительные анализы

Дополнительных анализов для данного исследования не предусмотрено.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор исследований

Проводился отбор и анализ нормативных правовых актов, соответствующих критериям включения, на общегосударственном, федеральном и отраслевом уровнях. В основе исследования лежат критерии соответствия нормативных правовых актов, методологии проведения профилактических мероприятий, а именно диспансеризации взрослого населения. Схема поиска представлена на рисунке 1.

⁶ Приказ Минздрава России от 10.11.2020 № 1207н «Об утверждении учетной формы медицинской документации № 131/у «Карта учета профилактического медицинского осмотра (диспансеризации)», порядка ее ведения и формы отраслевой статистической отчетности № 131/о «Сведения о проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», порядка ее заполнения и сроков представления» (зарегистрировано в Минюсте России 11.01.2021 № 62033). Приложение № 4.



Рис. 1. Блок-схема дизайна проведенного исследования
 Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендациям PRISMA).

Fig. 1. Schematic diagram of the scientific layout
 Note: performed by the authors (according to PRISMA recommendations).

Характеристика исследований, включенных в анализ

В анализ были включены нормативные правовые акты федерального и отраслевого уровня, регламентирующие проведение диспансеризации взрослого населения и не противоречащие основному закону Российской Федерации.

Риск смещения

Риск смещения в силу специфики исследования не оценивался.

Обобщенные результаты

Нормативная правовая база и методология

Диспансеризация определенных групп взрослого населения (далее — диспансеризация) регламентируется целым рядом нормативных правовых актов, которые не противоречат Конституции Российской Федерации и принимаются на федеральном, региональном, муниципальном уровнях, в том числе на уровне медицинской организации.

В нашем исследовании соответствующие нормативные правовые акты будут рассматриваться с точки зрения методологической основы проведения диспансеризации. Методология понимается нами как учение об организации деятельности, ее предметом является организация деятельности (деятельность — целенаправленная активность человека). Организовать деятельность означает упорядочить ее в целостную систему с четко определенными характеристиками, логической структурой и процессом ее осуществления — временной структурой⁷.

На практике любой вид деятельности, как правило, регламентируется одним или несколькими нормативными правовыми актами, в которых и определены ее характеристики (особенности, принципы, условия, нормы деятельности); логическая структура (субъект, объект, предмет, формы, средства, методы, результат деятельности) и временная структура (фазы, стадии, этапы деятельности)⁸. Правильно разработанная и закреплённая в нормативном правовом акте методология является залогом успешной деятельности практически любой направленности.

В соответствии с частью 7 статьи 46 ФЗ № 323-ФЗ порядок и периодичность проведения медицинских осмотров и диспансеризации, перечень включаемых в них исследований утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти⁹, в нашем случае Минздравом России. Следует отметить, что в сферу ответственности Минздрава России входит и статистическое наблюдение за проведением диспансеризации, в том числе разработка, порядок заполнения и сроки представления статистических форм¹⁰. Таким образом, на сегодня диспансеризация определенных групп взрослого населения осуществляется на основе приказов Минздрава России исходя из понятий, определенных Конституцией Российской Федерации и федеральными законами.

⁷ Новиков А.М., Новиков Д.А. Методология. М.: СИНТЕГ, 2007. 668 с.

⁸ Там же.

⁹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

¹⁰ Там же.

Речь идет о приказах Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» и от 10.11.2020 № 1207н «Об утверждении учетной формы медицинской документации № 131/у “Карта учета профилактического медицинского осмотра (диспансеризации)”», порядка ее ведения и формы отраслевой статистической отчетности № 131/о “Сведения о проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения”, порядка ее заполнения и сроков представления». Кроме того, следует упомянуть приказы Минздрава России, которые имеют косвенное отношение к диспансеризации. Это приказ от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», так как при диспансеризации в том числе определяется группа диспансерного наблюдения, и приказ от 29.10.2020 № 1177н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики инфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях», в котором идет речь об организации работы кабинетов и отделений медицинской профилактики, где и проводится диспансеризация. Кроме того, на данный момент действует приказ от 01.07.2021 № 698н «Об утверждении Порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке», причем данные о прохождении углубленной диспансеризации в форме отраслевой статистической отчетности не фиксируются.

Итак, проведение диспансеризации регламентируется не одним, а несколькими документами, что создает определенную сложность в их интерпретации и использовании на практике.

Методология проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения

Согласно части 4 статьи 46 ФЗ № 323-ФЗ¹¹ диспансеризация представляет собой комплекс мероприятий, включающий в себя профилактический медицинский осмотр, который проводится в целях раннего (своевременного) выявления состояний, заболеваний и факторов риска их развития, немедицинского потребления наркотических средств и психотропных веществ, а также в целях определения групп здоровья и выработки рекомендаций для пациентов, и дополнительные методы обследований, проводимых в целях оценки состояния здоровья (включая определение группы здоровья и группы диспансерного на-

блюдения) и осуществляемых в отношении определенных групп населения в соответствии с законодательством Российской Федерации.

В приказе Минздрава России № 404н¹², как и в предшествующих приказах, определен порядок проведения диспансеризации, который, собственно, и представляет собой методологию ее проведения, то есть определены особенности, принципы, условия, нормы, логическая структура и сам процесс осуществления диспансеризации.

Методология непосредственно процесса диспансеризации прописана достаточно подробно. Определены цели и задачи, сроки, перечень мероприятий и прочие атрибуты, необходимые для осуществления диспансеризации. За десять лет в порядок проведения диспансеризации вносились изменения, касающиеся сроков и кратности проведения различных профилактических мероприятий и процедур; некоторые мероприятия добавлялись, или исключались, или переносились на другой этап диспансеризации; III группа здоровья была разделена на IIIа и IIIб. Все изменения, касающиеся порядка проведения диспансеризации, были разъяснены и прокомментированы в методических рекомендациях¹³.

Следует отметить, что внесение изменений в порядки проведения диспансеризации находится в компетенции врачей соответствующих клинических специальностей и организаторов здравоохранения. Врачи клинических специальностей определяют целесообразность и эффективность мероприятий и исследований, необходимых для выявления хронических инфекционных заболеваний и факторов риска их развития, составляют их научно обоснованный перечень. Функциональная обязанность врача организатора здравоохранения — организация и управление процессами деятельности медицинской организации, в том числе диспансеризацией¹⁴.

Методология оценки результатов диспансеризации

Если методология порядка проведения диспансеризации прописана достаточно подробно, то оценка результатов диспансеризации с методологической точки зрения требует существенной доработки. При достаточно четкой постановке целей диспансеризации (оценка состояния здоровья граждан, раннее (своевременное) выявление состояний, заболеваний и факторов риска их развития, определение групп здоровья и групп диспансерного наблюдения, выработка рекомендаций для пациентов) вопросы оценки результатов и эффективности диспансеризации требуют дополнительного экспертного исследования, итогом которого должны стать методические рекомендации для создания методологии оценки диспансеризации, учитывающей и качественные, и количественные показатели результативности. В настоящий момент для оценки

¹¹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

¹² Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

¹³ Драккина О.М., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М., Ипатов П.В., Егоров В.А., Иванова Е.С., Гамбарян М.Г., Еганян Р.А., Карамнова Н.С., Горный Б.Э., Бойцов С.А., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В., Шепель Р.Н., Булгакова Е.С. *Методические рекомендации. Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения.* / Под ред. О.М. Драккиной. Изд. 2-е. М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, 2020. 232 с.

¹⁴ Приказ Минтруда России от 07.11.2017 № 768н «Об утверждении профессионального стандарта “Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья”».

Таблица 1. Критерии/индикатор оценки эффективности диспансеризации в соответствии с приказами Минздрава России
 Table 1. Criteria/indicator for evaluating the effectiveness of health check-ups in accordance with the orders of the Ministry of Health of Russia

Приказы Минздрава России	№ 1006н п. 18	№ 36ан п. 18	№ 869н п. 19	№ 124н/404н п. 24
Критерии/ индикатор	Охват диспансеризацией населения, находящегося на медицинском обслуживании в медицинской организации	Охват диспансеризацией населения, находящегося на медицинском обслуживании в медицинской организации и подлежащего диспансеризации в текущем году (плановое значение — не менее 21% прикрепленного населения)	Охват диспансеризацией населения, подлежащего диспансеризации в текущем году (плановое значение — не менее 63%)	Охват граждан профилактическим медицинским осмотром, диспансеризацией соответственно в медицинской организации
	Уменьшение частоты выявления и регистрации факторов риска хронических неинфекционных заболеваний среди граждан, проходящих диспансеризацию	Охват индивидуальным углубленным профилактическим консультированием граждан со II и IIIа группами состояния здоровья, а также граждан с IIIб группой состояния здоровья, имеющих высокий и очень высокий суммарный (абсолютный или относительный) сердечно-сосудистый риск (плановое значение — не менее 60% от имеющих медицинские показания для проведения индивидуального углубленного профилактического консультирования)	Охват индивидуальным профилактическим консультированием на первом этапе диспансеризации граждан, имеющих высокий относительный, высокий и очень высокий абсолютный сердечно-сосудистый риск, не менее 90% от общего их числа	
	Уменьшение числа граждан с первично выявленными заболеваниями на поздних стадиях их развития	Охват групповым профилактическим консультированием (школа пациента) граждан с II и IIIа группами состояния здоровья, а также граждан с IIIб группой состояния здоровья, имеющих высокий и очень высокий суммарный (абсолютный или относительный) сердечно-сосудистый риск (плановое значение — не менее 60% от имеющих медицинские показания для проведения группового профилактического консультирования)	Охват углубленным (индивидуальным или групповым) профилактическим консультированием на втором этапе диспансеризации граждан в возрасте до 72 лет с впервые выявленной ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями или болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, не менее 70% от общего их числа	
	Снижение инвалидности и смертности от хронических неинфекционных заболеваний среди граждан, проходящих диспансеризацию		Охват углубленным (индивидуальным или групповым) профилактическим консультированием на втором этапе диспансеризации граждан в возрасте до 72 лет, имеющих риск пагубного потребления алкоголя и (или) риск потребления наркотических средств и психотропных веществ без назначения врача, не менее 70% от общего их числа	

Приказы Минздрава России	№ 1006н п. 18	№ 36ан п. 18	№ 869н п. 19	№ 124н/404н п. 24
Критерии/индикатор	Увеличение числа граждан, относящихся к I группе здоровья, и уменьшение числа граждан, относящихся ко II и III группам здоровья		Охват углубленным (индивидуальным или групповым) профилактическим консультированием на втором этапе диспансеризации граждан в возрасте 75 лет и старше, не менее 70% от общего их числа	

Примечание: таблица составлена авторами.

Note: compiled by the authors.

эффективности диспансеризации используется только один индикатор — охват населения диспансеризацией.

В течение десяти лет проведения диспансеризации велась работа над выбором и обоснованием критериев эффективности диспансеризации, ее результаты представлены в таблице 1.

Неизменным оставался только один критерий¹⁵, на сегодняшний день индикатор эффективности — охват населения диспансеризацией¹⁶. Однако, по нашему мнению, данный критерий/индикатор характеризует только эффективность работы той или иной медицинской организации по привлечению населения к прохождению диспансеризации, то есть является оценкой административной деятельности.

Сам факт достаточно частого изменения количества и содержания критериев эффективности говорит о неустоявшейся практике и определенных сложностях разработки методологии оценки диспансеризации. К сожалению, используемый на данный момент основной «индикатор эффективности» — «охват граждан профилактическим медицинским осмотром и диспансеризацией соответственно в медицинской организации»¹⁷ несопоставим с целями диспансеризации и дает представление только о том, насколько плановое число лиц, подлежащих диспансеризации, отличается от числа лиц, фактически прошедших профилактический медицинский осмотр и/или диспансеризацию. Здесь следует обратить внимание на методологическую неточность, касающуюся внутренней логики нормативного правового акта: заявленные в приказе цели диспансеризации не соответствуют критериям оценки ни результативности, ни эффективности, то есть между целями, результатами и эффективностью имеется логическое и методологическое противоречие.

Под целью, как правило, понимается то, к чему стремятся, чего хотят достичь, или заранее намеченное задание, замысел. Цель и результат или эффект взаимосвязаны: достижение поставленной цели и является результатом

или эффектом неких действий или мероприятий. Результат — это конечный итог, ради которого осуществляется какое-либо действие; показатель чего-либо; или то, что вытекает как следствие какого-либо действия, явления (последствие), а эффект (лат. *effectus* — действие) — результат каких-либо действий, деятельности, следствие каких-либо причин. Отсюда вытекает определение и результативности, и эффективности. Результативность (англ. *effectiveness*, синоним — эффективность) — отношение фактического результата (измеряемого показателя — так называемого «критерия результативности») к плановому. Эффективность (лат. *efficientia*) — соотношение между достигнутым результатом и использованными ресурсами¹⁸.

На рисунке 2 представлена схема оценки деятельности в рамках сопоставимости и логической взаимосвязи цели, результата и эффекта.

Оценка того или иного вида деятельности производится на основе количественных и качественных показателей. Наличие цели предполагает наличие целевых показателей, которые позволяют подвести и промежуточные, и итоговые результаты. Как правило, результат выражается в количественных показателях.

В случае диспансеризации количественные показатели суть первичные статистические данные, получаемые непосредственно из медицинских организаций. Именно на основе анализа первичных статистических данных составляются отчетные статистические формы, формат и содержание которых утверждается федеральным органом исполнительной власти. Отметим, что *первичные данные медицинской статистики* — это статистические данные, полученные от лечебно-профилактического учреждения (медицинских организаций), по результатам анализа которых формируются отчетные статистические формы, формат и содержание которых утверждены федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по формированию официальной статистической

¹⁵ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

¹⁶ Приказ Минздрава России от 13.03.2019 № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

¹⁷ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

¹⁸ ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Национальный стандарт Российской Федерации системы менеджмента качества. М.: Стандартинформ, 2019. 48 с.

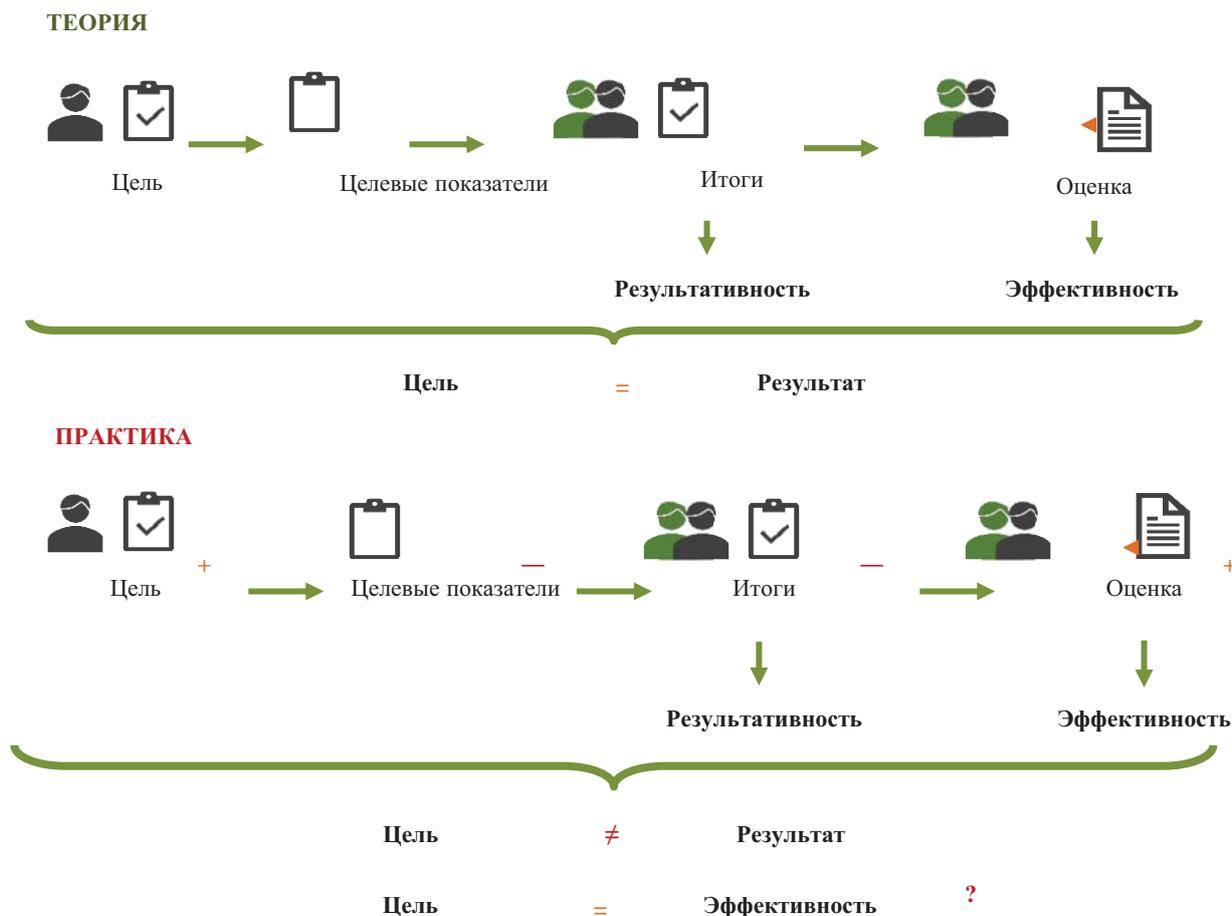


Рис. 2. Сопоставимость целей и результатов диспансеризации: теория и практика

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 2. Comparability of the goals and results of a health check-up: theory and practice

Note: performed by the authors.

информации¹⁹. А первичные статистические данные — это документированная информация по формам федерального статистического наблюдения, получаемая от респондентов, или информация, документируемая непосредственно в ходе федерального статистического наблюдения²⁰.

Методология сбора статистических данных о проведении диспансеризации

Правовое регулирование официального статистического учета и системы государственной статистики также основывается на Конституции Российской Федерации²¹, Федеральном законе ФЗ № 282-ФЗ и других нормативных правовых актах²². Согласно ФЗ № 282-ФЗ статистическая информация должна быть полной, достоверной, научно обоснованной и своевременно предоставляемой (актуаль-

ной), то есть данные медицинской статистики также должны соответствовать вышеперечисленным принципам²³.

Порядок сбора и учета статистической информации в сфере охраны здоровья утверждается Минздравом России и, по существу, представляет собой методологию сбора статистических данных о проведении диспансеризации. Приказом утверждаются учетная и отчетная формы медицинской документации, порядок их ведения, заполнения и сроки предоставления.

За десятилетний период (2013–2022 гг.) диспансеризация последовательно регламентировалась пятью приказами о порядке проведения и тремя приказами о порядке учета статистических данных, полученных при диспансеризации. Кроме того, с 2013 по 2019 г. действовал при-

¹⁹ ГОСТ Р 52976-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Информатизация здоровья. Состав первичных данных медицинской статистики лечебно-профилактического учреждения для электронного обмена этими данными. Общие требования (утв. и введен в действие Приказом Ростехрегулирования от 13.10.2008 № 239-ст).

²⁰ Федеральный закон от 29.11.2007 № 282-ФЗ «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации».

²¹ Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 01.07.2020).

²² Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

²³ Федеральный закон от 29.11.2007 № 282-ФЗ «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации».

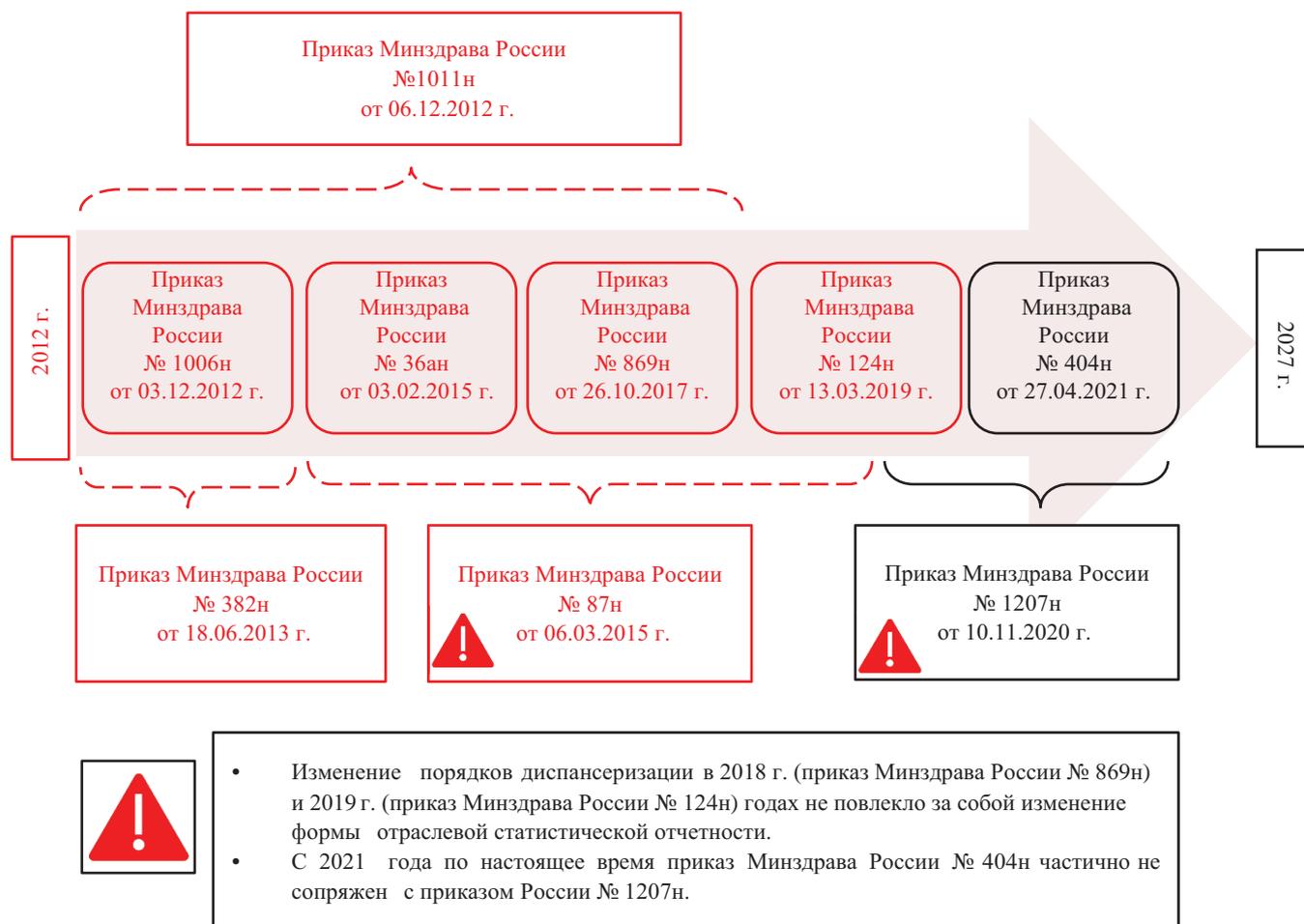


Рис. 3. Хронология выхода приказов Минздрава России

Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 3. Chronology of orders enacted by the Ministry of Health of Russia

Note: performed by the authors.

каз Минздрава России № 1011н о порядке проведения профилактического медицинского осмотра²⁴. Отметим, что порядок проведения диспансеризации и порядок сбора и учета статистической информации должны коррелироваться между собой, иначе говоря, мероприятия, заявленные в порядке проведения диспансеризации, должны учитываться в порядке сбора и учета статистической информации. Следствием изменения порядка проведения диспансеризации должно стать изменение порядка сбора и учета статистической информации. Однако в период с 01.01.2018 по 01.02.2021 г. приказы, регламентирующие порядок проведения диспансеризации, и приказы, регламентирующие порядок сбора и учета статистической информации, не соответствовали друг другу. Ныне действующий Приказ Минздрава России № 1207н также частично не соответствует Приказу Минздрава России № 404н. В частности, в форме № 131/о²⁵ не регистрируются сведения о проведенных исследованиях уровня гликированного

гемоглобина в крови и количестве граждан, осмотренных врачом-дерматовенерологом. Следует также отметить, что в ныне действующем приказе заявлено, что граждане, переболевшие новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), проходят углубленную диспансеризацию, однако результаты ее прохождения в форме отраслевой статистической отчетности не фиксируются.

На рисунке 3 представлена хронология выхода приказов Минздрава России, регламентирующих проведение диспансеризации.

Несинхронизированный выход приказов об изменении порядков проведения диспансеризации и приказов о сборе первичных статистических данных приводит к недоучету и искажению первичных статистических данных, которые являются фундаментом для практической и научно-исследовательской деятельности в сфере здравоохранения. В то же время статистические данные перестают соответствовать принципам, перечисленным в ФЗ

²⁴ Приказ Минздрава России от 06.12.2012 г. № 1011н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра».

²⁵ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

№ 282-ФЗ²⁶, а именно: полноте, достоверности, научной обоснованности и своевременному предоставлению. Таким образом, некорректный сбор и учет негативным образом влияют на качество статистических данных и, как следствие, приводят к ошибочной интерпретации и анализу данных, на основе которых принимаются управленческие решения на всех уровнях исполнительной власти.

Риск предвзятости по всем исследованиям

В силу специфики исследования риск предвзятости не оценивался.

Дополнительные анализы

Дополнительных анализов для данного исследования не получено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов

По мнению А.И. Орлова, методология представляет собой интеллектуальную основу или стержень, определяющий подход к определенному виду деятельности и принятию управленческих решений. Именно методология, положенная в основу деятельности, определяет ее успешность или неудачу, которые проявляются в последствиях принятых на том или ином этапе управленческих решений [15, 16].

Диспансеризацию определенных групп взрослого населения можно рассматривать как специфический вид профилактической деятельности, направленной как на оценку состояния здоровья граждан на индивидуальном и популяционном уровне, так и собственно профилактику^{27,28} [17]. Основы методологии профилактической деятельности заложены в Конституции Российской Федерации, более подробно описаны в федеральном законе²⁹ и детально прописаны в отраслевых нормативных правовых актах, а именно в приказах Минздрава России.

По нашему мнению, методологию профилактического медицинского осмотра и диспансеризации целесообразно разделить на три блока: методология собственно проведения диспансеризации, методология сбора статистических данных, методология контроля и оценки проведения диспансеризации (рис. 4).

Несмотря на некоторые отмеченные рядом исследователей недочеты [18–23], методология непосредственно проведения диспансеризации определена достаточно подробно и, возможно, требует некоторой доработки или кор-

рекции на основе результатов, получаемых в процессе ее проведения.

Заметим, что в ранее проведенном нами исследовании [21] рассматривалась трансформация онкологического компонента за десятилетний период проведения диспансеризации. На наш взгляд, низкая выявляемость онкологических заболеваний при диспансеризации является косвенным признаком того, что оптимальный объем мероприятий/исследований, которые позволили бы эффективно выявлять новообразования, так и не был определен.

Ведущая роль в части создания методологии должна принадлежать врачам клинических специальностей и врачам организаторам здравоохранения, поскольку именно в их компетенции находится управление процессами деятельности медицинской организации³⁰.

Методология сбора статистических данных о проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определена отдельным приказом Минздрава России³¹. Основной методологической недоработкой, по нашему мнению, является некоторое противоречие и несоответствие друг другу нормативного правового акта, регламентирующего порядок проведения диспансеризации взрослого населения, и нормативного правового акта, регламентирующего порядок сбора и учета первичных статистических данных о проведении диспансеризации. В частности, их несинхронизированный выход, а также несоответствие перечня проводимых мероприятий и исследований и перечня регистрируемых статистических данных приводят к некорректному сбору и учету первичных статистических данных и, как следствие, к ошибкам в интерпретации и анализе данных, на основе которых принимаются управленческие решения на всех уровнях исполнительной власти³² [22, 23].

По нашему мнению, в части сбора статистических данных о диспансеризации необходимо не только совершенствование содержательной части статистического инструментария, но и создание единой информационной системы для сбора статистических данных, причем особое внимание следует уделить медицинской организации как основному источнику статистических данных, снабдив ее необходимым оборудованием, единым программным обеспечением, специалистами в области ИТ-технологий и медицинской статистики. Отметим, что ведение и организация статистического учета в медицинской

²⁶ Федеральный закон от 29.11.2007 № 282-ФЗ. «Об официальном статистическом учете и системе государственной статистики в Российской Федерации».

²⁷ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

²⁸ Жиленко Е.Л., Гомерова Н.И. О методологии изучения здоровья населения. Российская академия медицинских наук. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья*. 2013;1:166–168.

²⁹ Федеральный закон от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ (ред. от 24.07.2023) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

³⁰ Приказ Минтруда России от 07.11.2017 № 768н «Об утверждении профессионального стандарта “Специалист в области организации здравоохранения и общественного здоровья”»

³¹ Приказ Минздрава России от 10.11.2020 № 1207н «Об утверждении учетной формы медицинской документации № 131/у «Карта учета профилактического медицинского осмотра (диспансеризации)», порядка ее ведения и формы отраслевой статистической отчетности № 131/о «Сведения о проведении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения», порядка ее заполнения и сроков представления» (зарегистрировано в Минюсте России 11.01.2021 № 62033). Приложение № 4.

³² Татарников М.А. Законодательные основы статистического учета в системе здравоохранения. *Фармацевтическое обозрение*. 2013;7–8. Available: <https://wiselawyer.ru/poleznoe/2067-zakonodatelnye-osnovy-statisticheskogo-ucheta-sisteme-zdravookhraneniya>

**НАУЧНОЕ
 ОБОСНОВАНИЕ**

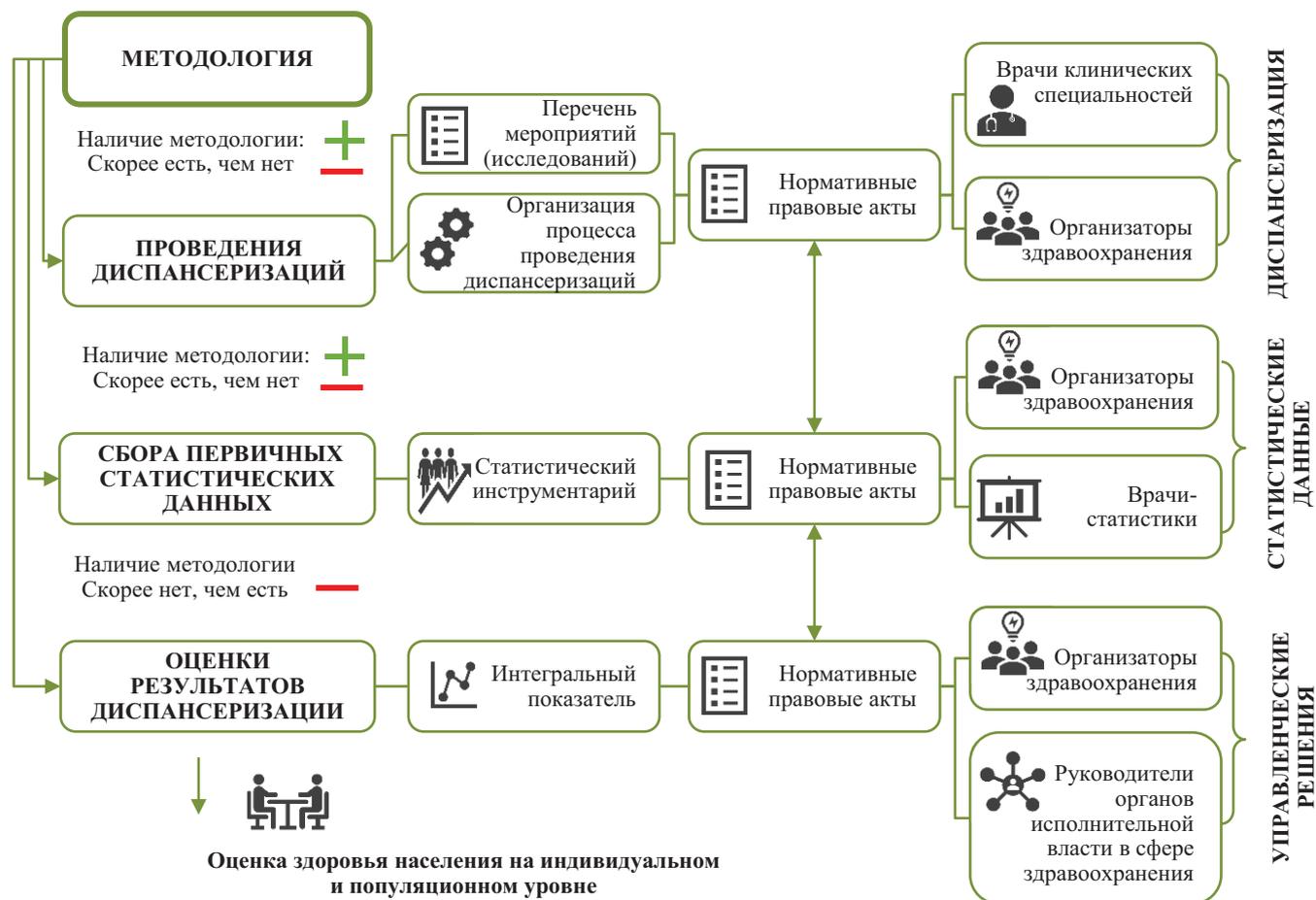


Рис. 4. Методология проведения и оценки диспансеризации: теория и практика
 Примечание: рисунок выполнен авторами.

Fig. 4. Methodology for conducting and evaluating health check-ups: theory and practice
 Note: performed by the authors.

организации также находятся в ведении врачей организаторов здравоохранения. Представляется целесообразным рассмотреть возможность объединения приказов, регламентирующих порядок проведения и порядок сбора статистической информации о диспансеризации взрослого населения, что позволит избежать их рассинхронизации, а в перспективе разработать общую методологию проведения диспансеризации.

Как уже было сказано выше, методология, помимо прочего, определяет подход к принятию управленческих решений, которые, в свою очередь, кардинальным образом влияют на развитие, или стагнацию, или прекращение той или иной деятельности. В основе принятия управленческого решения лежат результаты контроля, анализа и оценки определенного вида деятельности, в нашем случае процесса диспансеризации. В ныне действующем нормативном правовом акте³³ методология оценки и контроля проведения диспансеризации разработана не-

достаточно подробно и требует дополнительного внимания специалистов.

Особое внимание, по нашему мнению, следует уделить соответствию целей диспансеризации и критериев/индикаторов ее оценки. Например, если цель — выявление хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) на ранних стадиях развития, то достижение цели (результат) предполагает в первую очередь наличие количественного критерия оценки, то есть — количество ХНИЗ, выявленных на ранней стадии. Качественная оценка определяет степень соответствия заявленных целей результатам, то есть ценность проведенного мероприятия/действия. Возможно, на этом этапе можно говорить о том, какой эффект получен в результате решения одной из задач или составной части, влияющей на эффективность всего мероприятия, в нашем случае, диспансеризации взрослого населения³⁴ [11, 13, 22, 23]. То есть помимо показателя охвата населения диспансеризацией

³³ Приказ Минздрава России от 27.04.2021 № 404н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

³⁴ Ходакова О.В., Кошечкина Н.В. Методика оценки эффективности диспансеризации взрослого населения. Чита: РИЦ ЧГМА; 2020. 52 с.

необходимо использовать и другие сведения, собираемые и анализируемые при проведении диспансеризации, сопоставимые с ее целями и задачами. Вероятно, при разработке методологии оценки диспансеризации имеет смысл разработать интегральный показатель, который позволит дать всестороннюю оценку данного вида профилактической деятельности.

Ограничения исследования

В данном исследовании в силу его особенностей, обусловленных анализом официальных нормативных правовых актов, ограничения не подлежат обсуждению.

Значение результатов

Таким образом, адекватная оценка диспансеризации, или, иначе говоря, наличие релевантной методологии оценки, позволит принять эффективные управленческие решения, последствия которых благотворно скажутся на развитии профилактической составляющей здравоохранения в целом и диспансеризации определенных групп взрослого населения в частности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правовое регулирование медицинской деятельности — неотъемлемая часть функционирования системы здравоохранения. Тщательная разработка и дальнейшее закрепление общей релевантной методологии проведения диспансеризации в нормативных правовых актах позволят

заложить фундамент для эффективного проведения и корректной оценки диспансеризации, принятия адекватных своевременных управленческих решений, которые окажут положительное влияние на развитие профилактического направления в здравоохранении и благотворно отразятся на состоянии и популяционного, и индивидуального здоровья граждан. Методология сбора статистической информации также должна стать неотъемлемой частью общей методологии проведения диспансеризации, что позволит следовать принципам официального статистического учета, установленным в ФЗ №282-ФЗ. Одной из важнейших составляющих общей методологии проведения диспансеризации должен стать интегральный показатель оценки диспансеризации, к разработке которого следует привлечь специалистов в области здравоохранения (врачей клинических специальностей, врачей организаторов здравоохранения, врачей-статистиков, врачей-кибернетиков) и смежных областях: экономики и финансов, юриспруденции, информационных технологий. Кроме того, следует обратиться к специалистам в области управления здравоохранением федерального, регионального и муниципального уровней. Следует отметить, что на всех уровнях необходимо участие врача организатора здравоохранения, который должен стать ключевой фигурой в процессе организации, проведения и оценки диспансеризации, в том числе разработки методологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Громова А.А. Понятие и юридическая природа конституционного права человека и гражданина на охрану здоровья. *Конституционное и муниципальное право*. 2022;7:39–41. <https://doi.org/10.18572/1812-3767-2022-7-39-41>
Gromova AA. The notion and legal nature of the constitutional right of a person and citizen to healthcare. *Konstitutsionnoe i Munitsipal'noe Pravo*. 2022;7:39–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.18572/1812-3767-2022-7-39-41>
2. Платонова Н.И., Смышляев А.В., Мельников Ю.Ю. Особенности государственного регулирования в сфере охраны здоровья граждан на современном этапе в Российской Федерации. *Государственная власть и местное самоуправление*. 2019;7:50–55. <https://doi.org/10.18572/1813-1247-2019-7-50-55>
Platonova NI., Smyshlyaev AV., Melnikov YuYu. Specific features of state regulation in the sphere of healthcare of citizens at the modern stage in the Russian Federation. *State Power and Local Self-government*. 2019;7:50–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.18572/1813-1247-2019-7-50-55>
3. Песенникова Е.В., Гриднев О.В., Кучич С.С. Медицинские услуги или медицинская помощь — актуальный вопрос для государственных учреждений здравоохранения. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):156–164. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-17>
Pesennikova EV, Gridnev OV, Kuchits SS. Medical services or medical care — an urgent issue for public health institutions. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):156–164 (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-17>
4. Понкин И.В., Синельникова В.Н., Понкина А.А., Блинов Д.В. Понятия «медицинская помощь» и «медицинская услуга»: гражданско-правовой анализ. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2022;16(1):29–37. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.289>
Ponkin IV, Sinelnikova VN, Ponkina AA, Blinov DV. The concepts of “medical care” and “medical service”: a civil-legal analysis. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(1):29–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.289>
5. Епифанова Е.В. Понятие охраны здоровья населения в Российской Федерации как объект административно-правового регулирования. *Юридический вестник Кубанского государственного университета*. 2021;3:46–50. <https://doi.org/10.31429/20785836-13-3-46-50>
Epifanova EV. The concept of public health protection in the Russian Federation as an object of administrative and legal regulation. *Legal Bulletin of the Kuban State University*. 2021;3:46–50 (In Russ.). <https://doi.org/10.31429/20785836-13-3-46-50>
6. Суханова А.А. Конституционные ценности в содержании государственных программ Российской Федерации. *Сибирское юридическое обозрение*. 2022;19(1):39–53. <https://doi.org/10.19073/2658-7602-2022-19-1-39-53>
Sukhanova AA. Constitutional Values in the Content of State Programs of the Russian Federation. *Siberian Law Review*. 2022;19(1):39-53 (In Russ.). <https://doi.org/10.19073/2658-7602-2022-19-1-39-53>
7. Чернущ Н.Ю. Эволюция законодательства об охране здоровья граждан в Российской Федерации: поиск оптимальной модели правового регулирования. *История государства и права*. 2023;5:53–58. <https://doi.org/10.18572/1812-3805-2023-5-53-58>
Chernus NYu. Evolution of laws on protection of health of citizens in the russian federation: the search for the optimal legal regulation model. *History of State and Law*. 2023;5:53–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.18572/1812-3805-2023-5-53-58>
8. Стародубов В.И., Шикина И.Б., Захарченко О.О., Терентьева Д.С. Ретроспективный анализ формы отраслевого статистического наблюдения № 131/ОВ части регистрации факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний. *Менеджер здравоохранения*. 2023;3:44–55. <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-3-44-55>
Starodubov VI, Shikina IB, Zakharchenko OO, Terenteva DS. Retrospective analysis of the form of industry statistical observation №131/oregarding the registration of risk factors for development chronic non-communicable diseases. *Manager Zdravoochranenia*. 2023;3:44–55 (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/1811-0185-2023-3-44-55>
9. Козлова С.А. Методические аспекты оценки эффективности предоставления медицинских услуг (на примере диспансеризации). *Петербургский экономический журнал*. 2019;3:42–52. <https://doi.org/10.25631/PEJ.2019.3.42.52>
Kozlova SA. Methodical aspects of estimating the effectiveness of providing medical services (the case of medical check up). *Petersburg*

- Economic Journal*. 2019;3:42–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.25631/PEJ.2019.3.42.52>
10. Концевая А.В., Калинина А.М., Бойцов С.А., Ипатов П.В. Социально-экономическая эффективность диспансеризации 2013 года в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(3):4–10. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-4-10>
 - Kontsevaya AV, Kalinina AM, Boytsov SA, Ipatov PV. Socio-economic effectiveness of health screening activity in 2013 in Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(3):4–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-3-4-10>
 11. Калинина А.М., Соколов Г.Е., Горный Б.Э., Драпкина О.М. Оценка качества диспансеризации как организационной технологии медицинской профилактики в первичном звене здравоохранения: в фокусе сердечно-сосудистые заболевания. *Профилактическая медицина*. 2021;24(1):26–34. <https://doi.org/10.17116/profmed20212401126>
 - Kalinina AM, Sokolov GE, Gornyy BE, Drapkina OM. Assessment of the quality of medical examinations as an organizational technology of medical prevention in primary health care: focus on cardiovascular diseases. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(1):26–34 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20212401126>
 12. Полинская Т.А., Шишов М.А. Первые шаги в построении новой модели диспансеризации в рамках развития системы оказания первичной медико-санитарной помощи национального проекта «Здравоохранение». *Вестник Росздравнадзора*. 2019;6:50–54. <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2019-2019-6-50-54>
 - Polinskaya TA, Shishov MA. First steps of a new model of clinical examination in the framework of the “development of the primary health care system” of the national project “Health Care”. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019;6:50–54 (In Russ.). <https://doi.org/10.35576/2070-7940-2019-2019-6-50-54>
 13. Шейман И.М., Шишкин С.В., Шевский В.И., Сажина С.В., Понкратова О.Ф. Диспансеризация населения: ожидания и реальность. *Мир России. Социология. Этнология*. 2021;30(4):6–29. <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29>
 - Sheiman I, Shishkin S, Shevsky V, Sazhina S, Ponkratova O. Regular medical check-ups in Russia: expectations and reality. *Mir Rossii. Sotsiologiya. Etnologiya*. 2021;30(4):6–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.17323/1811-038X-2021-30-4-6-29>
 14. 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>
 15. Орлов А.И. О влиянии методологии на последствия принятия решений. *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. 2017;(125):319–345. <https://doi.org/10.21515/1990-4665-125-023>
 - Orlov AI. Effect of the methodology for decision-making implications. *Polythematic online scientific journal of Kuban State Agrarian University*. 2017;(125):319–345 (In Russ.). <https://doi.org/10.21515/1990-4665-125-023>
 16. Орлов А.И. О развитии теории принятия решений и экспертных оценок. *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета*. 2021;(167):177–198. <https://doi.org/10.21515/1990-4665-167-012>
 - Orlov AI. On the development of the theory of decision-making and experts estimations. *Polythematic online scientific journal of Kuban State Agrarian University*. 2021;(167):177–198 (In Russ.). <https://doi.org/10.21515/1990-4665-167-012>
 17. Нехаенко Н.Е., Шапапова Ю.А., Остроушко Н.И., Чесноков Е.А. Актуальные вопросы проведения диспансеризации взрослого населения. *Профилактическая медицина*. 2023;26(7):110–114. <https://doi.org/10.17116/profmed202326071110>
 - Nekhaenko NE, Sharapova JuA, Ostroushko NI, Chesnokov EA. Actual issues of the adult population medical check-up. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2023;26(7):110–114 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed202326071110>
 18. Волкова ОА, Смирнова ЕВ. Пути совершенствования организации диспансерного наблюдения в столичном здравоохранении. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(0):1094–1100. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1094-1100>
 - Volkova OA, Smirnova EV. Improvement of organizational approaches to regular medical checkup service in the metropolitan healthcare system. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2020;28(0):1094–1100. <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2020-28-s2-1094-1100>
 19. Калинина А.М., Ипатов П.В., Каминская А.К., Кушунина Д.В. Выявление болезней системы кровообращения и риска их развития при диспансеризации взрослого населения: методологические аспекты. *Терапевтический архив*. 2015;1(87):31–37. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587131-37>
 - Kalinina AM, Ipatov PV, Kaminskaia AK, Kushunina DV. Identification of circulatory diseases and their risk during medical examination of an adult population: methodological aspects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;1(87):31–37 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201587131-37>
 20. Гамбарян М.Г., Калинина А.М., Кушунина Д.В., Ипатов П.В., Бойцов С.А. Выявление хронических респираторных заболеваний и их факторов риска при диспансеризации взрослого населения: методологические аспекты. *Профилактическая медицина*. 2016;19(2):21–28. <https://doi.org/10.17116/profmed201619221-28>
 - Gambarian MG, Kalinina AM, Kushunina DV, Ipatov PV, Boytsov SA. Identification of chronic respiratory diseases and their risk factors during health survey of the adult population: Methodological aspects. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2016;19(2):21–28 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201619221-28>
 21. Захарченко О.О., Терентьева Д.С., Шикина И.Б. Трансформация онкологического компонента диспансеризации определенных групп взрослого населения с 2013 по 2021 год. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(3):3. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-3-3>
 - Zaharchenko O, Terentyeva D, Shikina I. Transformation of the oncological component of the medical examination of certain groups of the adult population in the period 2013–2021. *Social aspects of Population Health*. 2022;68(3):3. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-3-3>
 22. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В., Калинина А.М., Ипатов П.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Диспансеризация определенных групп взрослого населения России как инструмент раннего выявления злокачественных новообразований (итоги 2015–2016 гг.). *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):13–19. <https://doi.org/10.17116/profmed201821413>
 - Kaprin AD, Aleksandrova LM, Starinskiy VV, Kalinina AM, Ipatov PV, Boytsov SA, Drapkina OM. Medical prophylactic examination of certain adult population groups from Russia as a tool for the early detection of malignant neoplasms (the 2015–2016 results). *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(4):13–19 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201821413>
 23. Агиенко А.С., Строкольская И.Л., Херасков В.Ю., Артамонова Г.В. Эпидемиология факторов риска болезней системы кровообращения и обращаемость населения за медицинской помощью. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4):79–89. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89>
 - Agienko AS, Strokolskaya IL, Heraskov VYu, Artamonova GV. Epidemiology of cardiovascular risk factors and the medical care appealability. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4):79–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-79-89>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Захарченко Ольга Олеговна ✉ — научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6234-2992>

Шикина Ирина Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследователь-

ский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1744-9528>

Терентьева Дина Станиславовна — научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1669-939X>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga O. Zaharchenko ✉ — Researcher, Russian Research Institute of Health.

<https://orcid.org/0000-0002-6234-2992>

Irina B. Shikina — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher, Russian Research Institute of Health.

<https://orcid.org/0000-0003-1744-9528>

Dina S. Terenteva — Researcher, Russian Research Institute of Health.

<https://orcid.org/0000-0003-1669-939X>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-81-88>

UDC: 616.5-006.52-006



Gottron's Carcinoid Papillomatosis: Case Report

Tatsiana I. Balabanovich¹, Katsiaryna M. Surmach¹, Sviatlana N. Dziamidzik¹, Volha V. Budrevich²,
Rashina Shanani Warnakulasuriya Fernando¹

¹ Grodno State Medical University, M. Gorkogo str., 80, Grodno, 230009, Republic of Belarus

² Lida Central District Hospital, Mitskevicha str., 1, Lida, 231300, Republic of Belarus

ABSTRACT

Introduction. Gottron's papillomatosis is a rare benign type of dermatosis with pseudoepitheliomatous hyperplasia of the epidermis, first described as an independent disease by the German dermatologist H.A. Gottron. Invasive epidermal growth and hyperkeratosis reveal no signs of malignancy. Chronic venous insufficiency and lymphedema can be associated with various secondary skin lesions: the formation of ulcers, hyperkeratosis and skin papillomatosis, as well as infectious complications. Skin papillomatosis may be a manifestation of paraneoplastic syndrome, which requires a careful differential diagnosis. Timely treatment of complications in a patient with concomitant somatic pathology performed by a multidisciplinary team of specialists is necessary to improve the prognosis. Considering the relative rarity of Gottron's papillomatosis and the lack of awareness among practicing physicians regarding the differential diagnosis of this disease, we present this clinical analysis. **Description of a clinical case.** Patient L., 42 years old (body mass index — 76.5 kg/m²) with chronic lymphovenous insufficiency, lymphedema, erysipelas of the right lower limb associated with unspecified skin papillomatosis, was urgently hospitalized in a health care institution "City Clinical Hospital No. 3" of Grodno (Republic of Belarus), consulted by a multidisciplinary team of clinicians including a therapist, a cardiologist, a dermatologist, an endocrinologist, an infectious disease specialist, and a surgeon. Taking into account the clinical status of the patient and the retrospective analysis of archival records of previous examinations performed on the patient in the health care institution "Grodno University Clinic", the type of dermatosis was determined as Gottron's papillomatosis of both lower extremities. In terms of the clinical diagnosis of the patient, complex therapy was initiated in a hospital setting, which was then continued at the outpatient stage. **Conclusion.** Adequate long-term treatment of morbid obesity and chronic lymphovenous insufficiency is necessary to prevent serious complications. According to the academic literature, timely diagnosis of such a rare dermatosis as Gottron's papillomatosis, as well as the prescription of adequate therapy determine the possibility of regression in the early stages of the disease.

KEYWORDS: Gottron's cutaneous carcinoid papillomatosis, morbid obesity, chronic venous insufficiency, lymphedema, erysipelas

FOR CITATION: Balabanovich TI, Surmach KM, Dziamidzik SN, Budrevich VV, Warnakulasuriya Fernando RS. Gottron's carcinoid papillomatosis: Case report. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):81–88. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-81-88>

SOURCES OF FUNDING: The authors declare no sponsorship support for the study.

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

DATA AVAILABILITY STATEMENT: The data supporting the conclusions of this study are available upon reasonable request from the corresponding author.

INFORMED CONSENT: Written informed voluntary consent was obtained from the patient for the publication of the case report and publication of photographic materials in a medical journal, including its electronic version (date signed by patient L. — 02/07/2023).

AUTHORS' CONTRIBUTION: T.I. Balabanovich, K.M. Surmach, S.N. Dziamidzik, V.V. Budrevich, R.S. Warnakulasuriya Fernando — development of the study concept and design; K.M. Surmach, S.N. Dziamidzik, V.V. Budrevich, R.S. Warnakulasuriya Fernando — data collection, patient observation; T.I. Balabanovich, K.M. Surmach — analysis and interpretation of results; T.I. Balabanovich, K.M. Surmach — literature review; T.I. Balabanovich, K.M. Surmach — drafting the manuscript and forming its final version; S.N. Dziamidzik, V.V. Budrevich, R.S. Warnakulasuriya Fernando — critical revision of the draft manuscript with valuable intellectual comments. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work including appropriately reviewing and resolving questions related to the accuracy and integrity of any part of the work.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Tatsiana I. Balabanovich, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the 1st Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University. Address: M. Gorkogo str., 80, Grodno, 230009 Republic of Belarus. E-mail: tatiBo1@yandex.ru.

Received: 04.15.2023 / **Received after revision:** 09.29.2023 / **Accepted for publication:** 11.02.2023

Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона: клинический случай

Т.И. Балабанович¹✉, Е.М. Сурмач¹, С.Н. Демидик¹, О.В. Будревич², Р.Ш. Фернандо Варнакуласурия¹

¹ Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет», ул. М. Горького, д. 80, г. Гродно, 230009, Республика Беларусь

² Учреждение здравоохранения «Лидская центральная районная больница», ул. Мицкевича, д. 1, г. Лида, 231300, Республика Беларусь

АННОТАЦИЯ

Введение. Папилломатоз Готтрона — редкий доброкачественный дерматоз с псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса, впервые описанный немецким дерматологом Н. А. Gottrop как самостоятельное заболевание. Инвазивный эпидермальный рост и гиперкератоз не имеют признаков малигнизации. Хроническая венозная недостаточность и лимфедема могут быть ассоциированы с различными вторичными поражениями кожи: формированием язв, гиперкератоза и папилломатоза кожи, а также инфекционными осложнениями. Папилломатоз кожи может быть проявлением паранеопластического синдрома, что требует проведения тщательного дифференциального диагноза. Своевременная терапия осложнений у пациента с сопутствующей соматической патологией с участием многопрофильной команды специалистов необходима с целью улучшения прогноза. Учитывая относительную редкость папилломатоза Готтрона и недостаточную осведомленность практикующих врачей в вопросах его дифференциальной диагностики, представляем настоящий клинический разбор. **Описание клинического случая.** Пациент Л., 42 года (индекс массы тела — 76,5 кг/м²), с хронической лимфовенозной недостаточностью, лимфедемой, рожистым воспалением правой нижней конечности, ассоциированными с неуточненным папилломатозом кожи, был госпитализирован в экстренном порядке в учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 3» г. Гродно (Республика Беларусь), консультирован мультидисциплинарной командой клиницистов: терапевтом, кардиологом, дерматологом, эндокринологом, инфекционистом, хирургом. С учетом клинического статуса пациента и по ретроспективному анализу архивных записей о ранее выполненных пациенту обследованиях в условиях учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» установлен тип дерматоза — папилломатоз Готтрона обеих нижних конечностей. С учетом клинического диагноза пациента была инициирована комплексная терапия в условиях стационара, которая затем была продолжена на амбулаторном этапе. **Заключение.** Адекватное долгосрочное лечение морбидного ожирения, хронической лимфовенозной недостаточности необходимо для профилактики серьезных осложнений. Согласно литературным данным, своевременная диагностика редкого дерматоза — папилломатоза Готтрона, назначение адекватной терапии определяют возможность регресса на ранних стадиях развития заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карциноидный папилломатоз кожи Готтрона, морбидное ожирение, хроническая венозная недостаточность, лимфедема, рожа

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Балабанович Т.И., Сурмач Е.М., Демидик С.Н., Будревич О.В., Варнакуласурия Фернандо Р.Ш. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона: клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):81–88. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-81-88>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ: от пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания пациентом Л. — 07.02.2023).

ВКЛАД АВТОРОВ: Т.И. Балабанович, Е.М. Сурмач, С.Н. Демидик, О.В. Будревич, Р.Ш. Варнакуласурия Фернандо — разработка концепции и дизайна исследования; Е.М. Сурмач, С.Н. Демидик, О.В. Будревич, Р.Ш. Варнакуласурия Фернандо — сбор данных, наблюдение за пациентом; Т.И. Балабанович, Е.М. Сурмач — анализ и интерпретация результатов; Т.И. Балабанович, Е.М. Сурмач — обзор литературы; Т.И. Балабанович, Е.М. Сурмач — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; С.Н. Демидик, О.В. Будревич, Р.Ш. Варнакуласурия Фернандо — 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:** Балабанович Татьяна Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент первой кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Адрес: ул. М. Горького, д. 64, кв. 23, Гродно, 230029, Республика Беларусь. E-mail: tatiBo1@yandex.ru.

Получена: 15.04.2023 / Получена после доработки: 29.09.2023 / Принята к публикации: 02.11.2023

INTRODUCTION

Gottron's carcinoid papillomatosis of skin is a rare type of dermatosis, accounting for approximately 60 cases in the academic literature across the world [1, 2].

There are no epidemiological data of Gottron's carcinoid papillomatosis in Belarus, and, therefore, this fact does not allow behavior analysis of the disease in our population. In our opinion, the incidence and prevalence of Gottron's carcinoid papillomatosis in Belarus is poorly understood, probably because of the difficulty in accurately identifying and documenting such cases. According to some sources, Gottron's carcinoid papillomatosis is precancerous condition that can transform to the squamous cell carcinoma. Dating back to 2010–2019, the Belorussian Cancer Registry reported a high increase in morbidity (46.7%) of skin cancer among Belorussian population¹. Further research is required to fill existing gaps in understanding the epidemiology of Gottron's carcinoid papillomatosis and tendencies in its incidence across Belarus.

According to modern concepts, Gottron's carcinoid papillomatosis is considered as a benign type of dermatosis characterized by pseudoepitheliomatous hyperplasia of epidermis. This dermatosis is more common in men over 40 with various pathological conditions and predisposing factors associated with chronic inflammation, such as other persistent dermatosis types, chronic skin ulcers, primary or secondary lymphedema, impaired blood circulation and venous insufficiency, human papilloma viruses and so on. Some comorbid diseases such as diabetes mellitus, obesity, and psoriasis are associated with a host of disorders that can also affect symptoms, function, and prognosis of Gottron's carcinoid papillomatosis [3, 4]. The disease is characterized by the decades-long, slowly progressive course with no necrotic-ulcerative changes. The disease predominantly affects lower extremities. However, cases of the skin lesions on the upper extremities and chest have been described. The location of the lesions can be both symmetrical and asymmetrical. Patients commonly reveal a combination of lower extremity edemas due to lymphatic stasis and papillomatosis cutis. *Papillomatosis cutis lymphostatica* as well as Gottron's carcinoid papillomatosis is a severe complication of chronic lymphedema and venous insufficiency characterized by hyperkeratotic and papillomatous changes as well as skin lesions [5]. Practitioners should have basic knowledge and skills to detect Gottron's carcinoid papillomatosis in patients and use available diagnostic methods to determine the diagnosis.

CASE PRESENTATION

Patient information

The 42-year-old morbidly obese male was admitted to the intensive care unit of the Grodno Municipal Clinical Hospital No. 3 on February 4, 2023, with complaints of severe unremitting pain in right lower limb, swelling of the entire right extremity and oozing of fluid from the right lower limb, inability to move independently, burning sensation and fullness in the

legs, fatigue and weakness, shortness of breath, sweating, and daytime sleepiness.

Anamnesis morbi: The first signs of lipedema and varicose veins occurred 10 years earlier. Severe varicosities of the leg veins remained untreated for a long period and led to stasis dermatitis, lymphedema with multiple polypoid conglomerates on the skin of the lower extremities, secondary ulcerations, and so in 2022, the patient applied to the surgical department of the Health Care Institution "Grodno University Clinic". This fact of the past case history was known only from the words of the patient (the patient had no hospital epicrisis) and, unfortunately, the patient was not able to give a clear view of his illness and prescribed medications. After that period, the patient did not have any medical consultation and was taking some drugs from time to time. The patient felt worse from the middle of January, 2023. The following complaints developed: pain in the right lower extremity, enlargement of the right leg, fever (temperature up to 39 °C). Domestically he used non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain syndrome, but didn't remember doses and names. The patient refused to cooperate with doctors and refused hospitalization as well as skin care procedures. On February 4, 2023, the patient was hospitalized by his wife calling the ambulance due to intensity of symptoms (severe weakness, febrile fever with chills, intensive pain (7 according to numeric rating scale).

Anamnesis vitae: The patient had a longstanding history of hypertension and obesity. His antihypertensive treatment consisted of bisoprolol for 10 mg/day, valsartan for 160 mg/day, atorvastatin for 20 mg/day, sodium levothyroxine for 75 mcg/day. No oral anticoagulants or antiplatelet drugs were administered. The patient was diagnosed with morbid obesity and autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism (no medical treatment received), and adenoma in the right adrenal gland. Diabetes mellitus type 2 was treated by oral administration of metformin for 1000 mg. Patient had hereditary history of arterial hypertension. No bad habits or allergies.

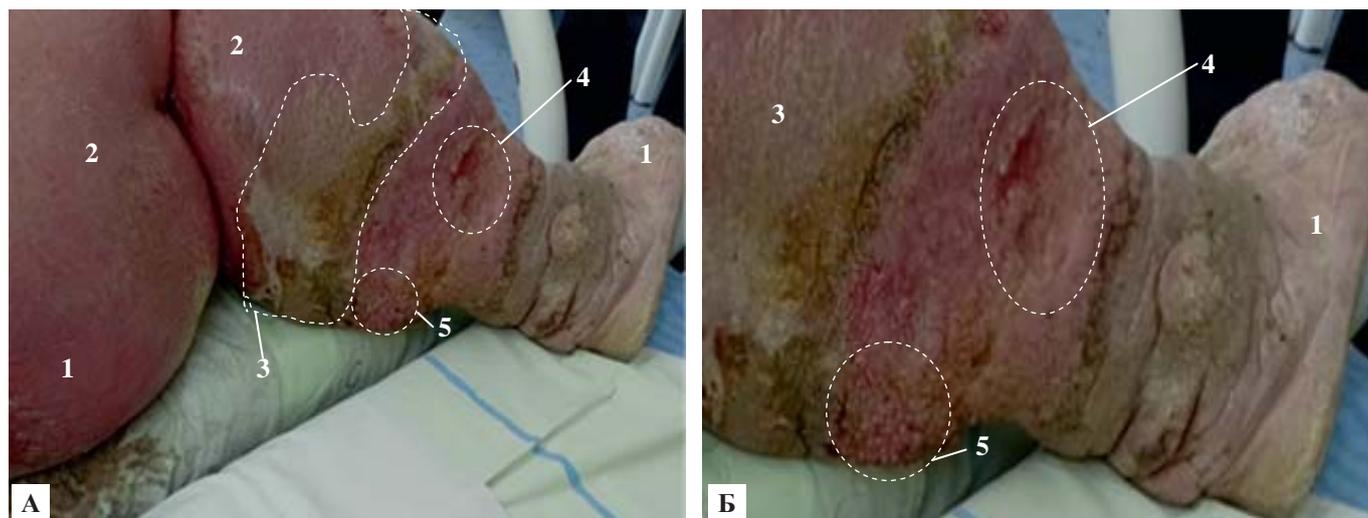
Clinical Findings

The patient was admitted in a severe state. He was in a forced (left lateral) position with body temperature 37,0 °C. Height — 198 cm, weight — 300 kg, body mass index (BMI) — 76,5 kg/m². Waist circumference — 140 cm. According to the numeric rating scale for pain the patient selected score 7. The color of the face was pink, while his lips were slightly cyanotic. The respiratory rate was 20 breaths/min. Lungs auscultation revealed decreased vesicular breath sounds under the scapulars. Heart auscultation revealed diminished S₁ on the apex, accentuated S₂ on the aortic valve point, no heart murmurs. The pulse was arrhythmic, 86 beats per minute. The blood pressure was 140/90 mmHg.

The right lower leg was severely increased in size (hip circumference at the upper third was 165 cm, circumference of the middle third of the tibia was 87 cm), purple-cyanotic, edematous, painful with erythematous rash, widespread pres-

¹ *Cancer in Belarus: numbers and facts. Analysis of data from the Belorussian cancer registry for 2010–2019.* / A.E. Okeanov [et al.]; edited by O.G. Polyakova. Minsk: N.N. Alexandrova Republican Scientific and Practical Centre of OMR, 2020. P. 298.

Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А.Е. Океанов [и др.]; под ред. О.Г. Полякова. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2020. С. 298.



Figs. 1 A, B. Patient L. Right lower leg. 1 — elephantism, 2 — erysipelas, 3 — lymphedema and lipodermatosclerosis, 4 — erosions, 5 — papillomatosis.

Note: photographs taken by the authors.

Рис. 1 А, Б. Пациент Л. Голень правой ноги. 1 — элефантизм, 2 — рожа, 3 — лимфедема и липодерматосклероз, 4 — эрозии, 5 — папилломатоз.

Примечание: фотографии выполнены авторами.

ence of trophic changes and papillomatosis, erosive defects up to 5 cm (Figure 1a-b).

A foul-smelling yellow-whitish secretion expressed from the lesions; the gray-yellow crusts were present in some areas. The Kaposi—Stemmer sign was positive. The capillary refill was less than two seconds. The left lower extremity was painless, but revealed edema and papillomatosis, too. Peripheral pulses were palpated bilaterally.

The primary diagnosis

Chronic venous insufficiency of both legs, C4, Ep, A p, d, Pr, 04.02.2023; LI. Chronic lymphedema, grade III. Papillomatosis cutis? Erysipelas in the right lower extremity? Ischemic heart disease: atherosclerotic cardiosclerosis. Persistent atrial fibrillation, normasystolic type, EHRA IIa. Atherosclerosis of aorta, coronary vessels. Heart failure: functional class III (NYHA), objective assessment C, Vasilenko-Strazhesko stage II-A. Arterial hypertension, grade III, risk 4. Obesity, grade III (BMI = 76,5 kg/m²). Obesity hypoventilation syndrome? Diabetes Mellitus type 2, compensation. Autoimmune thyroiditis. Adrenal adenoma (no hormonal activity).

Timeline

The chronology of disease in patient L. is depicted on the Figure 2.

Diagnostic Assessment

Laboratory investigations (conducted at the health care institution “City Clinical Hospital No. 3” in Grodno, on February 4, 2023; reference values are indicated in brackets)

Complete blood count: red blood cells (RBC) count $4.02 \times 10^{12}/L$ ($(4.63-6.08) \times 10^{12}/L$); hemoglobin 115 g/L (135–175 g/L); mean corpuscular volume (MCV) 80.5 fl (79.0–92.2 fl); mean cell hemoglobin (MCH) 25.4 pg (25.6–32.2 pg); mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) 31.6 g/dl (32.2–36.5 g/dl); white blood cells (WBC) count

$12.6 \times 10^9/L$ ($(4.23-9.07) \times 10^9/L$): neutrophils: band cells 6% (1–5%), segmented cells 78% (40–68%), lymphocytes 8.0% (21,8–53.1%), monocyte 3.0% (5.3–12.2%), eosinophils 5 (1–5%), platelets $434 \times 10^9/L$ ($150-450 \times 10^9/L$), erythrocyte sedimentation rate (ESR) 54 mm/h (1–15 mm/h).

Biochemical blood test: total protein 68 g/L (65–85 g/L), albumin 34 g/L (34–48 g/L), urea 4.8 mmol/L (1.7–8.3 mmol/L), creatinine 1.4 mg/dL (0.6–1.1 mg/dL), estimated glomerular filtration rate (eGFR) 64 ml/min/1.73 m² (≥ 120 ml/min/1.73 m²), C-reactive protein (CRP) 46.2 mg/dL (0–6 mg/dL), alanine aminotransferase (ALT) 57 U/L (5–42 U/L), aspartate aminotransferase (AST) 41 U/L (5–37 U/L), glucose 6.5 mmol/L (3.5–6.2 mmol/L), total bilirubin 0.74 mg/dL (0.29–1.17 mg/dL), total cholesterol 6.0 mmol/L (3.1–5.2 mmol/L), high density lipoproteins (HDL) 0.8 mmol/l (1.03–1.55 mmol/l), low density lipoproteins (LDL) 2.15 mmol/l (2.6–4.1 mmol/l), triglycerides (Tg) 2.52 mmol/l (0.1–1.7 mmol/l), potassium 4.6 mmol/L (3.2–5.6 mmol/L), sodium 142 mmol/L (130–155 mmol/L), total calcium 2.2 mmol/L (2.0–2.6 mmol/L), chlorides 102 mmol/L (95–110 mmol/L), ferritin 405 mcg/L (20–250 mcg/L), serum ferrum 17.1 mcmmol/L (11.6–31.3 mcmmol/L).

Coagulation test: fibrinogen 7.2 g/L (2.0–4.0 g/L), D-dimer test 1158 ng/mL (500 ng/mL), activated partial thromboplastin time (APTT) 33.2 sec (28.0–40.0 sec), international normalised ratio (INR) 1.12 (0.90–1.30).

Arterial blood gas analysis: hypercapnic acidosis (PaCO₂ of 56 mm Hg; pH = 7,31); SaO₂ = 92,1% at room temperature.

Urine analysis: physical properties-color — yellow (straw yellow), transparency (transparent), acidic reaction (acidic), specific gravity — 1022 g/L (1012–1022 g/L); chemical properties — protein count 0,09 g/L (absent (up to 0,033 g/L); erythrocytes — 1–3 in sight (single in sight), leukocytes — 8 in sight (up to 3 single in sight), bacteria absent, mucus — absent (absent).

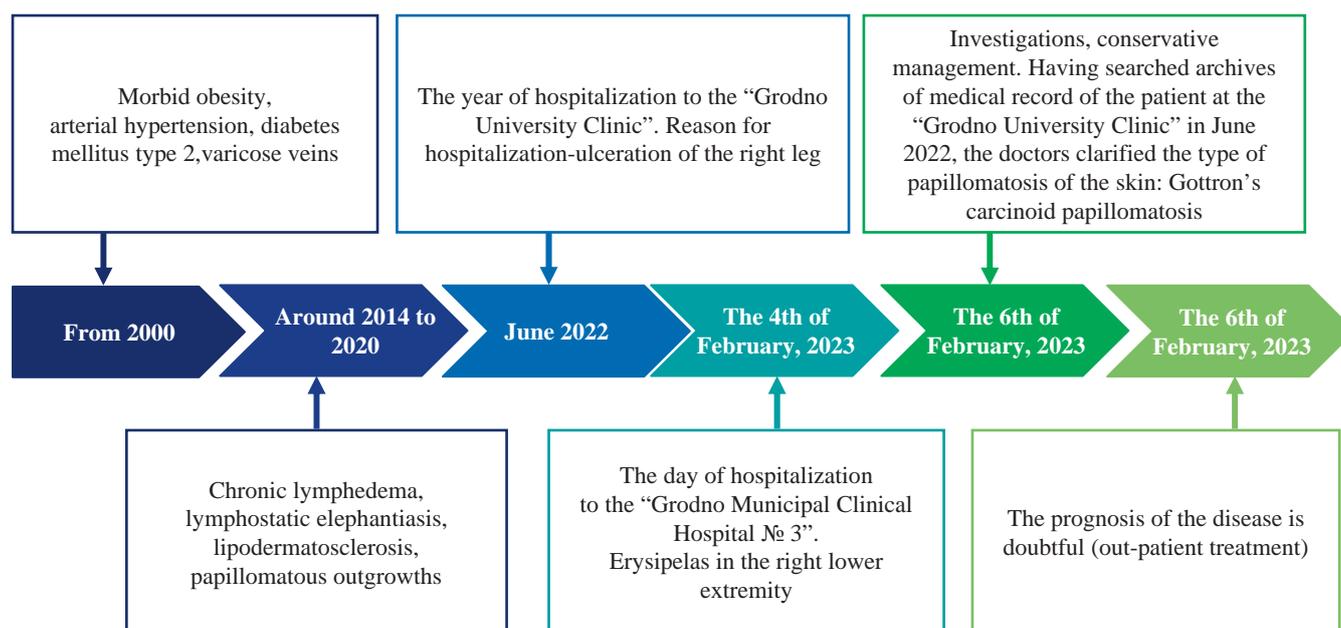


Fig. 2. Course of the disease in patient L.: key events and prognosis
 Note: The timeline flowchart was created by the authors (in accordance with the CARE recommendations).
 Рис. 2. Течение болезни у пациента Л.: ключевые события и прогноз
 Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям CARE).

Other investigations

Glycated hemoglobin A1c: 6.40% (4.27–6.07%). Thyroid hormones: Free thyroxine (free T_4) = 12.4 ng/dL (0.7–1.8 ng/dL), antibodies to thyroid peroxidase > 525 mIU (0–34 mIU), thyroid stimulating hormone (TSH) = 5.0 mIU/L (0.3–3.0 mIU/L). Progesterone 3.3 ng/ml (0.2–1.4 ng/ml), cortisol (8 am) = 234.5 nmol/L (171–536 nmol/L), testosterone 3.3 nmol/L (10.4–41.6 nmol/L), prolactin 395.7 mU/ml (86.0–324.0 mU/ml), follicle stimulating hormone (FSH) = 8.3 mU/ml (1.0–11.0 mU/ml), luteinizing hormone (LH) = 7.5 mU/l (0.8–8.4 mU/ml).

Syphilis serology negative. Polymerase chain reaction identified no human papillomavirus. Specific laboratory investigation for streptococci — positive bacteriological skin culture: *Streptococcus pyogenes* (A). Negative syphilis and human immunodeficiency virus (HIV) screening tests.

Microscopic investigations: Microscopy for fungal infection of the scraping of the epidermis of the skin was performed twice (both negative).

Instrumental investigations (conducted at the health care institution "City Clinical Hospital No. 3" in Grodno)

Electrocardiogram (ECG) 04.02.2023: atrial fibrillation, normasystolic type. Heart rate = 86/min. Left axis deviation. Amplitude signs of LV hypertrophy. CHA₂DS₂-VASc scale = 4; HAS-BLED scale = 2.

Chest radiography (04.02.2023) revealed an enlarged heart shadow with pulmonary venous hypertension and slight signs of pulmonary congestion.

Bilateral venous duplex ultrasound (04.02.2023) showed negative results for deep vein thrombosis (DVT), and computed tomography (CT) angiogram revealed bilateral lower extremity superficial reflux with enlargement of bilateral greater

saphenous veins and numerous superficial varicosities below the calf soft tissues along the greater saphenous vein courses bilaterally.

Bilateral arterial duplex ultrasound (04.02.2023) was without abnormalities.

Transthoracic echocardiography (07.02.2023): echo-signs of atherosclerosis of the aorta. Dilatation of both atria of the heart. Left ventricular (LV) myocardial hypertrophy. Left ventricular ejection fraction = 50%. Valvular regurgitation (mitral, tricuspid) 2 degree. Moderate pulmonary hypertension (44 mmHg).

Ultrasound of the abdomen (07.02.2023): enlargement of the liver (right lobe is 259 mm, left is 132 mm), v. portae 10 mm, spleen size is 158×54 mm. No pancreas visualization. Kidney: right — 138×69 mm, left — 136×66 mm, parenchyma thickness: 14–15 mm. Contour: uneven. Echostructure: heterogeneous. The projection of the right adrenal gland presents adenoma of 45×30 mm.

Ultrasound of the thyroid gland (05.02.23) revealed fibrous diffuse changes in visible areas, without clear data for nodular formations.

Sonographic assessment of the breast (05.02.23) showed a glandular-stromal complex with the presence of ducts is determined, with a total size of about 50×25 mm on the right, 38×30 mm on the left side. There are lymph nodes up to 20 mm on the right, up to 12 mm on the left side of the inguinal regions.

Histological investigation (conducted at the health care institution "Grodno University Clinic", 03.06.2022)

Histopathological analysis from archives of the medical record of the patient at the "Grodno University Clinic": a skin fragment with hyperkeratosis, papillomatosis, pronounced pseudoepitheliomatous epidermal hyperplasia, acanthosis, the

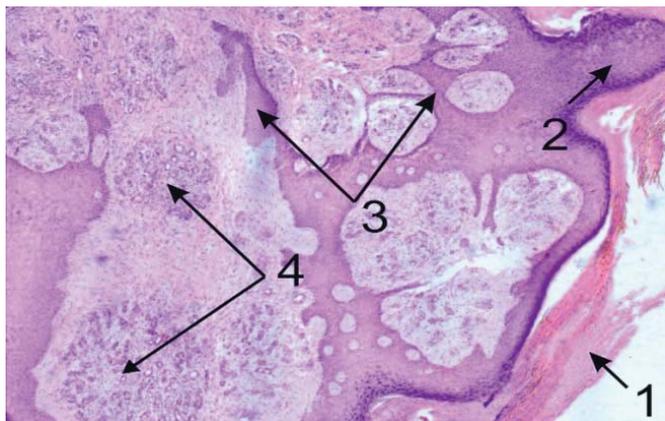


Fig. 3. Histology of a skin fragment of the right leg (hematoxylin-eosin; magnification $\times 50$): 1 — hyperkeratosis, 2 — papillomatosis, 3 — severe pseudoepitheliomatous hyperplasia of the epidermis, the formation of epithelial strands penetrating the deep dermis layers, 4 — a large number of small caliber vessels and focal lymphoid infiltration

Note: photographs taken by the authors.

Рис. 3. Гистология фрагмента кожи правой ноги (гематоксилин-эозин; увеличение $\times 50$): 1 — гиперкератоз, 2 — папилломатоз, 3 — выраженная псевдоэпителиоматозная гиперплазия эпидермиса, формирование эпителиальных тяжей, проникающих в глубокие слои дермы, 4 — большое количество сосудов малого калибра и очаговая лимфоидная инфильтрация

Примечание: фотографии выполнены авторами.

formation of epithelial strands penetrating into the deep layers of the dermis with the presence in the dermis of a large number of vessels of small caliber and focal lymphoid infiltration. No atypical cells (Fig. 3).

The final clinical diagnosis

Chronic venous insufficiency of both legs, C4, Ep, Ap, d, Pr, 04.02.2023; LI. Chronic lymphedema, grade III. Gottron's carcinoid papillomatosis. Erysipelas in the right lower extremity. Ischemic heart disease: atherosclerotic cardiosclerosis. Permanent atrial fibrillation, normastolic type, EHRA IIa. Atherosclerosis of aorta, coronary vessels. Heart failure with preserved ejection fraction (50%): functional class III (NYHA), objective assessment C, Vasilenko—Strazhesko stage II-A. Moderate pulmonary hypertension (44 mmHg). Arterial hypertension grade III, risk 4. Obesity, grade III (BMI = 76.5 kg/m²). Obesity-hypoventilation syndrome. Diabetes mellitus type 2, compensation. Chronic tubulointerstitial nephritis. Chronic kidney disease c2 (eGFR by CKD-EPI on 04.02.23 = 64 ml/min/1.73 m²). Metabolic associated fatty liver disease. Autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism. Gynecomastia. Adrenal adenoma (no hormonal activity).

Differential Diagnosis

Squamous cell carcinoma, spinocellular epithelioma, warty tuberculosis, chronic vegetative pyoderma and chromomycosis are the most important diseases for differential diagnosis. Paraneoplastic cutaneous manifestations (cutaneous papillo-

matosis) recognition and identification can enable early diagnosis and treatment of associated neoplasms [6].

A significant risk factor of squamous cell cancer is old age, together with cumulative sun exposure, fair skin, prolonged immunosuppression and previous skin cancer diagnoses. Invasive carcinoma generally present as a persistent ulcer. Dermatoscopy and microscopy enhanced the diagnosis. The main histological features are parakeratosis, hyperkeratosis with an epidermis characterized by the presence of disordered maturation with atypical keratinocytes through all the epidermal layers, individual cell keratinization, pleomorphism of nuclei, atypical mitoses, and multinucleated tumor cells [7]. Spinocellular epithelioma is invasive malignant tumor with cytonuclear abnormalities [8].

Chronic ulcerative vegetative pyoderma has unique clinical and histological characteristics. These lesions begin as a single furunculoid purple abscess, nodule or plaque. They are most commonly present on the trunk. Pseudoepitheliomatous hyperplasia and diffuse neutrophilic infiltration with microabscess formation are present in dermis [9].

In atypical variants of cutaneous tuberculosis, one has to rely on investigations like histopathology, bacilli culture, or polymerase chain reaction for confirmatory diagnosis. Histopathological investigations show nodular or diffuse tuberculoid granulomatous inflammation involving the papillar and reticular dermis. The granuloma consists of lymphocytes, plasma cells, epithelioid cells; with or without Langhan's or foreign body giant cells. The overlying epidermis shows moderate to severe hyperplasia (pseudoepitheliomatous hyperplasia) [10].

Chromoblastomycosis can be proved by direct microscopy (reveals muriform, sclerotic bodies). Occasional dematiaceous hyphae may be associated with the muriform bodies in the material. The specimens with the highest likelihood of a positive result are those from lesions with the so-called "black dots" that are visible on the lesion's surface [11].

In case of Gottron's papillomatosis, papillomatous warts are detected which protrude 1 cm above the skin level and they are covered with vegetation. The grooves between the expansions are filled with a yellowish-white sticky mass with an unpleasant smell, and in some areas the gray-yellow crusts. Biopsy with histological examination can prove diagnosis (acanthosis with enlarged epithelial growth, penetrating deep into the dermis, no atypical cells).

Medical interventions (Therapeutic intervention)

On the day of admission (04.02.2023) patient was prescribed empirically 2 g intravenous ceftriaxone once daily, rozuvastatin 20 mg/day orally, rivaroxaban 20 mg/day orally, lansoprazole 30 mg/day orally, levothyroxine sodium 75 mcg/day. The patient remained hemodynamically stable, and blood pressure and heart rate were controlled with bisoprolol 10 mg/day orally, valsartan 160 mg/day orally, torasemide 10 mg/day orally. It was made a decision to administer dapagliflozin 10 mg/day orally, additionally to metformin 1000 mg bid orally. The patient was given non-invasive ventilation (the O₂ flow rate was 5 l/min). It was recommended bed rest with elevated position of the legs. Surgery was consulted thereafter, was advised conservative treatment without sur-

Table 1. Laboratory dynamics throughout the entire period of hospitalization

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на протяжении всего периода госпитализации

Laboratory parameters	Day of the disease			
	04.02.2023	07.02.2023	14.02.2023	20.02.2023
RBC, 10 ¹² /l	4.2	4.8	5.2	4.6
Hemoglobin, g/l	115	126	133	140
Platelets, 10 ⁹ /l	434	406	328	395
WBC, 10 ⁹ /l	12.6	11.5	6.9	6.4
ESR, mm/h	54	51	37	22
Total protein, g/l	68	60	62	66
Albumin, g/l	34	33.8	36	41
Creatinine, mg/dl	1.4	1.58	1.33	1.24
CKD-EPI GFR, ml/min/1.73 m ²	64	56	68	74
CRP, mg/dl	46.2	43	34.5	20.2
ALT/AST, U/l	57 / 41	60 / 49	53 / 39	50/47
D-dimer, ng/ml	1158	1010	897	780
Fibrinogen, g/l	7.2	6.9	5.7	5.5
Procalcitonin, ng/ml	0.90	0.50	0.09	0.06

Note: The table was compiled by the authors. Abbreviations: RBC — red blood cell count; WBC — white blood cell count; ESR — erythrocyte sedimentation rate; CKD-EPI GFR — CKD-EPI Equations for Glomerular Filtration Rate; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; CRP — C-reactive protein.

Примечание: таблица составлена авторами. Сокращения: RBC — количество эритроцитов; WBC — количество лейкоцитов; ESR — скорость оседания эритроцитов; CKD-EPI GFR — скорость клубочковой фильтрации (CKD-EPI калькулятор оценки); ALT — аланинаминотрансфераза; AST — аспаратаминотрансфераза; CRP — С-реактивный белок.

gical excision. The patient reported right lower extremity pain (according to numeric rating scale for pain the patient had 7), for which aceclofenac was administered. Initially, the detoxication therapy was started with 400,0 mg intravenous meglumine sodium succinate once daily. The patient's immunodeficiency was corrected with 1 million units of interleukin-2 intravenous. Vitamin therapy was initiated with the complex of vitamins B₁, B₆, B₁₂. Ultraviolet irradiation was used as a treatment method. The antibiotics were continued until the erythema and pain disappeared (course of 14 days). Erosion care treatment with chlorhexidine application was performed, along with complex application of "Betamethasonum+Gentamicinum+Clotrimazolium" ointment. Compression wraps were used to reduce swelling.

Follow-up and outcomes

The patient had a good response to antibacterial treatment: within 72 hours, there was no more fever, pain and skin signs were reduced. Such positive dynamics supported a diagnosis of erysipelas [12]. During the first 3 days after the admission, patients' laboratory indicators of inflammation (CRP, WBC, procalcitonin) increased followed by a gradual decrement in follow-up days (table 1). On the 1st–8th days of the disease patient's general condition was of moderate severity. The patient was evaluated by a dermatologist and a surgeon. The conservative therapy started consisting of antimicrobials, diuretics, and topical agents, to reduce edema and infection, recommendations for weight reduction and treatment of concomitant diseases, the use of compression bandaging, mechanical massage, exercise, and elevation, physiotherapy [5, 13]. On the day 18th of the disease the general condition of the patient

was satisfactory. The erosions on the intact areas healed. The patient was stable and afebrile.

The patient was discharged on the 18th day after admission and got instructions to follow up concerning his adequate long-term outpatient treatment and medical monitoring.

Treatment prospects

The prognosis is doubtful. Medical recommendations can help in reducing significant symptoms, but it is not a definitive cure and the majority of such patients typically reveal similar symptoms and ulcer manifestations again. The patient continues his out-patient treatment. The patient has not been readmitted in-patient to the point of writing the present paper.

Patient's opinion

In the patient's opinion, poorly managed dermatologic problems associated with cardio-vascular disorders and diabetes mellitus together with his uncooperation may lead to the delayed treatment effect and such complications as he had previously.

DISCUSSION

Gottron's carcinoid papillomatosis is an extremely rare case [14, 15]. It can be diagnosed based on its unique clinical picture and characteristic morphological changes. Nevertheless diagnostics errors are still common among practitioners due to rareness of this condition [1, 4, 15]. Lesions expressed as multiple papillomatosis and tumor like growths, oozing out of exudate between the foci, the presence of hyperkerotic and cortical layers on their surface. Dermatoscopy first used high technological method to diagnosis as well as pronounced pseudoepitheliomatous hyperplasia of the epidermis without the signs of atypia, papillomatosis, and acanthosis. By the

opinions of most researchers' priority is the prevention of previous dermatosis, including timely diagnostics and treatment of chronic skin diseases and other comorbid pathology [1, 15].

CONCLUSION

Diagnosis and management of Gottron's carcinoid papillomatosis developed in a comorbid patient with severe

REFERENCES / СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tlish MM, Kuznetsova TG, Sychev NL. Clinical and morphological aspects of carcinoid papillomatosis skin Gottron. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;2:138–143 (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2014-2-138-143>
Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Сычева Н.Л. Клинико-морфологические аспекты карциноидного папилломатоза кожи Готтрона. *Медицинский вестник Юга России*. 2014;2:138–143. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2014-2-138-143>
2. Arsentev N, Bobkova A. Gottron's Carcinoid Papillomatosis of the Skin. *J Cutan Med Surg*. 2023;27(5):541. <https://doi.org/10.1177/12034754231193748>
3. Pătrașcu V, Enache O, Ciurea R. Verrucous Carcinoma — Observations on 4 Cases. *Curr Health Sci J*. 2016;42(1):102–110. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.42.01.15>
4. Kobernik MYu, Elkin VD, Sedova TG, Zhukova AA Case of development of Gottron's carcinoid papillomatosis of skin against a background of protracted psoriasis. *Perm Medical Journal*. 2019;36(6):76–82. <https://doi.org/10.17816/pmj36676-82>
Коберник М.Ю., Елькин В.Д., Седова Т.Г., Жукова А.А. Случай развития карциноидного папилломатоза кожи Готтрона на фоне длительно существующего псориаза. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(6):76–82. <https://doi.org/10.17816/pmj36676-82>
5. Senanayake J, Chaudhari S, Haji Rahman R, Madanat S, Tiesenga F. Chronic Venous Insufficiency and Lymphedema With Papillomatosis Cutis Lymphostatica, Hyperkeratosis, and Skin Ulcers: A Case Report. *Cureus*. 2023;15(2):e35326. <https://doi.org/10.7759/cureus.35326>
6. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, Costa IM, Campbell IT. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013;88(1):9–22. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962013000100001>
7. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, Donati M, Ricci F, Coco V, Ricci F, Candi E, Abeni D, Dellambra E. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2021;9(2):171. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020171>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Tatsiana I. Balabanovich ✉ — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. of the 1st Department of Internal Diseases, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5552-8764>

Katsiaryna M. Surmach — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8902-8533>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Балабанович Татьяна Игоревна ✉ — кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-5552-8764>

Сурмач Екатерина Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0001-8902-8533>

lymphovenous insufficiency complicated by erysipelas is a challenge for physicians. It may mimic other dermatologic conditions and thus requires a good level of diagnostic procedures based on the patient's present and prior medical history. This situation requires clear decisions made by a multidisciplinary team of specialists.

8. Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, Suh JH, Chao ST, Yu JS, Kotecha R, Jia X, Peereboom DM, Prayson RA, Stevens GHJ, Barnett GH, Vogelbaum MA, Ahluwalia MS. Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;100(4):965–971. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>
9. Jin Y, Qu C, Shi T, Wang C, Yu H, Zhang F. A case of vegetative pyoderma gangrenosum. *Dermatologica Sinica*. 2015;33(3):170–172. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsi.2014.12.009>
10. Ghosh S, Aggarwal K, Jain VK, Chaudhuri S, Ghosh E, Arshdeep. Tuberculosis verrucosa cutis presenting as diffuse plantar keratoderma: an unusual sight. *Indian J Dermatol*. 2014;59(1):80–81. <http://dx.doi.org/10.4103/0019-5154.123511>
11. Brito AC, Bittencourt MJS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *An Bras Dermatol*. 2018;93(4):495–506. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187321>
12. Bonnetblanc JM, Bédane C. Erysipelas: recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(3):157–163. <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200304030-00002>
13. Vignes S. Les lymphœdèmes : du diagnostic au traitement [Lymphedema: From diagnosis to treatment]. *Rev Med Interne*. 2017;38(2):97–105. French. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.07.005>
14. Karacheva IuV, Guzei TN, Gladkikh LN, Larina TM. Gottron's cutaneous Carcinoid papillomatosis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya*. 2017;16(3):29–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201716329-34>
Карачева Ю.В., Гузей Т.Н., Гладких Л.Н., Ларина Т.М. Папилломатоз кожи карциноидный Готтрона. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017;16(3):29–35. <https://doi.org/10.17116/klinderma201716329-34>
15. Arsentev N, Bobkova A. Gottron's Carcinoid Papillomatosis of the Skin. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2023;27(5):541. <http://dx.doi.org/10.1177/12034754231193748>
Арсентьева Н., Бобкова А. Карциноидный папилломатоз кожи Готтрона. *Журнал кожной медицины и хирургии*. 2023;27(5):541. <http://dx.doi.org/10.1177/12034754231193748>

Sviatlana N. Dziamidzik — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Associate Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Grodno State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9841-9015>

Volha V. Budrevich — physician in the emergency department of the health care institution “Lida Central Regional Hospital”.

<https://orcid.org/0000-0001-8500-5470>

Warnakulasuriya Fernando Rashina Shanani — student of the educational institution “Grodno State Medical University”

<https://orcid.org/0009-0009-4063-6410>

Демидик Светлана Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиопульмонологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

<https://orcid.org/0000-0002-9841-9015>

Будревич Ольга Викторовна — врач-терапевт приемного отделения учреждения здравоохранения «Лидская центральная районная больница».

<https://orcid.org/0000-0001-8500-5470>

Варнакуласурия Фернандо Рашина Шанани — студентка учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

<https://orcid.org/0009-0009-4063-6410>

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-89-101>

УДК: 616.6: 616-07-08



Дифференциально-диагностический поиск в дерматологической практике и его влияние на качество оказания медицинской помощи: клинические случаи

М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова[✉], Ж.Ю. Наатыж, Н.Л. Сычева

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Дифференциально-диагностический поиск является определяющим способом постановки окончательного клинического диагноза. Отсутствие клинического мышления приводит к формированию тактических ошибок как при установлении диагноза, так и при формировании алгоритма терапии. Проблема ятрогений особенно часто возникает на начальных этапах ведения больных. **Описание клинических случаев.** В статье на примере клинических случаев продемонстрированы трудности верификации диагноза пациентов с дерматологической патологией. Подробно освещены этапы дифференциально-диагностического поиска. Акцентировано внимание специалистов практического здравоохранения на важности своевременной правильной постановки диагноза и, следовательно, выбора терапии. Проведен подробный разбор клинических случаев с указанием допущенных ошибок, повлекших за собой задержку постановки диагноза и неправильный выбор терапевтической тактики на амбулаторном этапе. В качестве наглядного примера приведен и разобран клинический случай, регламентирующий постановку диагноза. Обращено внимание на комплексную оценку субъективных, объективных и диагностических данных, значимость анализа развития дерматозов. **Заключение.** Тщательное соблюдение диагностических алгоритмов позволит избежать ятрогенных ошибок и тем самым улучшить качество оказания медицинской помощи и повысить качество жизни дерматологических пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: складчатая пахидермия, микоз волосистой части головы, абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана, дифференциально-диагностический поиск

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Сычева Н.Л. Дифференциально-диагностический поиск в дерматологической практике и его влияние на качество оказания медицинской помощи: клинические случаи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):89–101. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-89-101>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

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 С. — 17.12.2020 г., пациентом Л. — 20.04.2022 г., пациентом М. — 03.02.2022 г.).

ВКЛАД АВТОРОВ: М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова, Ж.Ю. Наатыж, Н.Л. Сычева — разработка концепции и дизайна исследования; М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова, Ж.Ю. Наатыж, Н.Л. Сычева — сбор данных; М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова, — анализ и интерпретация результатов; Кузнецова, Ж.Ю. Наатыж, Н.Л. Сычева — обзор литературы; М.М. Тлиш, Т.Г. Кузнецова — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; Ж.Ю. Наатыж, Н.Л. Сычева — 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, подразумевающие надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Кузнецова Таисия Георгиевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: taya1504@mail.ru.

Получена: 12.05.2023 / Получена после доработки: 02.10.2023 / Принята к публикации: 03.11.2023

Differential diagnostic search in dermatologic practice and its effect on quality of medical care: Clinical cases

Marina M. Tlish, Taisiya G. Kuznetsova[✉], Zhanna Yu. Naatyzh, Nataliya L. Sycheva

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

ABSTRACT

Introduction. A differential diagnostic search is a crucial method for making a final clinical diagnosis. Lack of clinical thinking leads to tactical errors, both in making a diagnosis and in choosing a therapy algorithm. The problem of iatrogenesis especially often arises at the initial stages of patient management. **Case descriptions.** The paper demonstrates the difficulties of verifying the diagnosis of patients with dermatological pathology on the example of clinical cases. The stages of differential diagnostic search are covered in detail. Practicing physicians stress the importance of timely correct diagnosis and, consequently, the choice of therapy. The study involved a detailed analysis of clinical cases and mistakes causing a delay in diagnosis and wrong choice of therapeutic tactics at the outpatient stage. A clinical case with designated diagnosis is presented and analyzed as an illustrative example. Special attention was given to a complex evaluation of subjective, objective and diagnostic data, the significance of analyzing the development of dermatoses. **Conclusion.** Careful adherence to diagnostic algorithms will avoid iatrogenic errors and thereby improve the quality of medical care and the quality of life of dermatological patients.

KEYWORDS: cutis verticis gyrata, tinea capitis, dissecting cellulitis, differential diagnostic search

FOR CITATION: Tlish MM, Kuznetsova TG, Naatyzh ZhYu, Sycheva NL. Differential diagnostic search in dermatologic practice and its effect on quality of medical care: Clinical cases. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):89–101. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-89-101>

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

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 reasonable request.

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 S. — 17.12.2020, patient L. — 20.04.2022, patient M. — 03.02.2022).

AUTHOR CONTRIBUTIONS: M.M. Tlish, T.G. Kuznetsova, Zh.Yu. Naatyzh, N.L. Sycheva — concept statement and contribution to the scientific layout; M.M. Tlish, T.G. Kuznetsova, Zh.Yu. Naatyzh, N.L. Sycheva — data collection; M.M. Tlish, T.G. Kuznetsova — analysis and interpretation of the results; T.G. Kuznetsova, Zh.Yu. Naatyzh, N.L. Sycheva — literature review; M.M. Tlish, T.G. Kuznetsova — drafting the manuscript and preparing its final version; Zh.Yu. Naatyzh, N.L. Sycheva — 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:** Taisiya G. Kuznetsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Dermatovenerology, Kuban State Medical University. Address: Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia. E-mail: taya1504@mail.ru.

Received: 12.05.2023 / **Revised:** 02.10.2023 / **Accepted:** 03.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность, атипичный или стертый характер клинической картины дерматозов, увеличение числа встречаемости редких нозологий, а также отсутствие сбора анамнестических данных и алгоритма диагностического обследования в полном объеме влекут за собой развитие ятрогенных ошибок в ведении дерматологических больных. Вероятность возникновения диагностических ошибок возрастает при большой нагрузке на приеме, наличии отвлекающих факторов и длительных перерывов в трудовой деятельности специалистов, работе с тяжелыми или сложными мультиморбидными пациентами. До 40% консультативных заключений при оказании первичной медико-санитарной помощи остаются неоднозначными, так как нередко врачи преждевременно устанавливают диагноз в связи с необходимостью быстрого принятия решений. Пациенты, напротив, готовы открыто обсуждать возможности дифференциальной диагностики, планы и сроки проведения текущего обследования [1].

Пролонгация установления окончательного клинического диагноза описана в ряде клинических случаев, таких как сочетание вульгарного псориаза с герпети-

формным дерматитом Дюринга и ихтиозом, порокератоза с атопическим дерматитом, болезни Хейли-Хейли с множественным себорейным кератозом или красного плоского лишая с атрофодермией идиопатической Пазини — Пьерини и разноцветным лишаем [2]. При этом хотим отметить, что отдельные из дерматозов могут являться случайными находками, так как длительно маскируются симптомами сопутствующих кожных заболеваний. Так, например, клинические проявления складчатой пахидермии нередко упускаются из внимания не только из-за редкости патологии и анатомической локализации, но и на фоне яркой манифестации сочетанно протекающих с ней дерматозов: экзема, псориаз, болезнь Дарье, импетиго или акне.

Оптимизация сбора анамнеза, анализ клинического и диагностического обследования является основополагающим и позволяет поставить правильный диагноз более чем в 80% случаев, в то время как их несоблюдение приводит к 40% неверных диагнозов [3]. Применение цифровых технологий, например библиотеки цифровых изображений кожных высыпаний, повышает точность диагностики у молодых дерматологов на 19% [4].

Дефицит знаний является редкой (<5 %) причиной диагностических ошибок среди практикующих врачей. Нередко специалисты знакомы с нозологией, однако они просто не принимают ее во внимание. Научные публикации, образовательные мероприятия, сосредоточенные на описании клинических случаев, связанных с большим количеством неверно поставленных диагнозов, и их разбор дают возможность избежать ятрогений.

В качестве наглядного примера хотим привести собственные клинические случаи.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 1

Информация о пациенте

Больной С., 65 лет, житель сельской местности Краснодарского края, обратился в порядке самообращения в государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министрства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККВД) 16.11.20 г. с жалобами на выпадение волос, незначительный эпизодический зуд.

Анамнез заболевания. Обратился к дерматологу по месту жительства три месяца назад, когда впервые обнаружил очаг облысения на коже волосистой части головы, сопровождающийся зудом и шелушением. Был установлен диагноз «Себорейный дерматит», назначена наружная терапия топическими глюкокортикостероидами, кератолитиками, топическими антимикотиками — положительной динамики не отмечалось. Через месяц в связи с распространением кожного патологического процесса с теменной на затылочную область волосистой части головы и усилением зуда пациент повторно обратился к дерматологу по месту жительства, где был выставлен диагноз: «Подрывающий фолликулит Гоффмана». Рекомендовано: изотретиноин в суточной дозе 0,5 мг/кг, наружно — ихтиол. На протяжении последующих 2 месяцев эффекта от терапии не отмечалось, клинические проявления прогрессировали, в связи с чем пациент самостоятельно обратился в ГБУЗ ККВД.

Анамнез жизни: из анамнеза жизни известно, что больной находится на «Д» учете у невролога по месту жительства с диагнозом «Симптоматическая височная эпилепсия с редкими фокальными немоторными приступами».

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Наследственный анамнез: не отягощен.

Физикальная диагностика

Status specialis: кожный патологический процесс носил ограниченный характер, располагался на коже волосистой части головы, преимущественно в теменно-затылочной области. В очаге визуализировались участки утолщенной кожи в виде складок с глубокой извилистой бороздой, складки неподвижные, при натяжении кожи их невозможно было расправить. Рисунок напоминал извилины мозга. Кожа над складками нормального цвета, бугристая, местами покрыта серозно-гнойными корками, отмечались рассеянно расположенные единичные пустулы. Волосы в очаге обломаны на уровне устьев волосяных фолликулов, а в глубине складок рост волос сохранен. Гнойного



Рис. 1. Фотография головы пациента С. при поступлении: зона (отмечено фигурой) утолщенной кожи в виде складок; пустулы с глубокой извилистой бороздой; волосы обломаны на уровне устьев фолликулов; обилие серозно-гнойных корок, единичных пустул
Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 1. Patient S.: photo of head (upon admission); area of thickened skin in the form of folds (indicated by the circle); pustules with a deep sinuous furrow; hair broken at the level of follicle mouths; abundance of serous-purulent crusts, single pustules

Note: photo taken by the authors.

отделяемого при пальпации не было. Чувствительность в очаге сохранена. Кожные покровы туловища без высыпаний. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены (рис. 1).

Предварительный диагноз

Установлен предварительный клинический диагноз: Q82.8 Складчатая пахидермия. В35.0 Микоз волосистой части головы?

При углубленном сборе эпидемиологического анамнеза выяснено, что пациент не работает, занимается скотоводством (в домашнем хозяйстве имеются бараны, за которыми больной осуществляет уход). При обследовании членов семьи подобные симптомы не выявлены.

Из медицинской карты амбулаторного больного известно, что пациент с 1998 года находится на «Д» учете у невролога по месту жительства с диагнозом «Симптоматическая височная эпилепсия с редкими фокальными немоторными приступами».



Рис. 2. Хронология развития болезни у пациента С.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращение: ГБУЗ ККВД — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Fig. 2. Patient S.: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviation: ГБУЗ ККВД (GBUZ KKVD) — Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar Krai.

Временная шкала

Хронология развития болезни у пациента С. представлена на рисунке 2.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены на базе ГБУЗ ККВД)

Биохимический анализ крови (от 17.11.2020 г.; референсные значения указаны в скобках): общий белок 79 г/л (66–88 г/л), билирубин общий 19,6 мкмоль/л (0–20,5 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза 23 ЕД/л (0–41 ЕД/л), аспаратаминотрансфераза 27 ЕД/л (0–35 ЕД/л), глюкоза 4,1 ммоль/л (3,9–6,4 ммоль/л).

Иммуноферментные анализы (ИФА) крови (от 17.11.2020 г.): кровь на сифилис — отрицательный; реакция микропреципитации (МРП) — отрицательная; ИФА крови на ВИЧ — антиген/антитела ВИЧ не обнаружены; ИФА крови на вирусные гепатиты В и С HBsAg — не обнаружен; HCV — не обнаружен.

Микроскопическое исследование (от 17.11.2020 г.): микроскопическое исследование чешуек, пораженных волос на патогенные грибы — не обнаружено.

В связи с расхождением результатов клинико-анамнестических и лабораторных данных было проведено повторное микроскопическое и дополнительно культуральное исследование на грибы (от 18.11.2020 г.): микроскопическое исследование чешуек, пораженных волос на патогенные

грибы — обнаружены споры грибов; культуральное исследование чешуек и пораженных волос из очага — обнаружен рост грибковой колонии *Trichophyton Verrucosum*.

Клинический диагноз

На основании жалоб (очаги отсутствия волос, зуд), данных эпидемиологического анамнеза (контакт с домашним скотом), анамнеза болезни (болеет три месяца; отсутствие эффекта от раннее проводимой терапии), данных объективного осмотра (локализация высыпаний в области волосистой части головы, участки утолщенной кожи в виде складок с глубокой извилиной; волосы в очаге обломаны на уровне устьев волосяных фолликулов; единичные пустулы; серозно-гнойные корки) и данных микроскопического и культурального исследований (обнаружены споры гриба, рост грибковой колонии) установлен окончательный клинический диагноз: B35.0 Микоз волосистой части головы (*Trichophyton verrucosum*). Q82.8 Складчатая пахидермия.

Сопутствующий диагноз: G 40.1 Симптоматическая височная эпилепсия с редкими фокальными немоторными приступами.

Дифференциальная диагностика

Анализируя данный клинический случай, хотим акцентировать внимание практических врачей на клинических проявлениях складчатой пахидермии кожи волосистой части головы, которая является относительно редкой па-

тологией и вызывает трудности при верификации окончательного диагноза. Из-за медленно прогрессирующего течения, которое обычно протекает бессимптомно в сочетании с другими дерматозами, пахидермия нередко остается незамеченной на ранней стадии. Первые описания данного состояния были опубликованы J. Jadassohn (1906), P.G. Unna, (1907), Ch. Audry (1909); в частности, P.G. Unna предложил термин для обозначения патологии кожи волосистой части головы, характеризующейся образованием толстых складок с глубокими бороздами в области затылка. Распространенность среди населения в целом неизвестна, но оценивается как 1 на 100 000 человек в общей популяции. Соотношение больных среди мужчин и женщин составляет 5:1. Складчатая пахидермия характеризуется чрезмерным разрастанием и гипертрофией кожи и подкожно жировой клетчатки волосистой части головы, которая проявляется утолщенной кожей в виде извилистых складок и борозд, напоминающих церебриформный узор [5].

Помимо кожных симптомов больные могут иметь некоторые признаки маскулинизации, что обуславливает наличие гормональной патологии, изменения со стороны костных и мышечных структур в виде деформации скелета лицевого отдела черепа и конечностей [6]. Также необходимо обратить внимание, что характерным для складчатой пахидермии является сочетание с такими состояниями, как эпилепсия (что продемонстрировано у нашего пациента), умственная отсталость, акромегалия, синдром Роя. Кожные процессы, похожие на складчатую пахидермию,

были описаны у пациентов с меланомой, проходящих лечение вемурафенибом и лучевой терапией всего мозга, но не при каждом лечении в отдельности.

Лечение складчатой пахидермии на сегодняшний день ограничивается пластической хирургией с иссечением складок путем уменьшения или резекции кожи головы. Хирургическое вмешательство является предпочтительным методом, который, к сожалению, не предотвращает непрерывное прогрессирование заболевания.

Медицинские вмешательства

Назначена терапия: гризеофульвин перорально 12,5 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 4 недель; топическая терапия: крем циклопирокс 2 раза в сутки в течение 4 недель.

Динамика и исходы

В процессе терапии наблюдалась положительная динамика кожного патологического процесса: отмечался регресс островоспалительных изменений, корки отторглись, наблюдался рост новых волос, исчезли субъективные жалобы (рис. 3–5).

Прогноз

Прогноз для жизни благоприятный при соблюдении рекомендаций.

Обсуждение

Приведенный клинический случай демонстрирует задержку установления окончательного клинического диагноза в связи с невыдержанным алгоритмом сбора кли-



Рис. 3. Пятый день лечения: зоны отторжения серозно-гнойных корок (отмечены фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Treatment day 5: areas of serous purulent crusts rejection (indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.



Рис. 4. Двенадцатый день лечения: отсутствие островоспалительных изменений. Рост новых волос (зона отмечена фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Treatment day 12: no acute inflammatory changes. New hair growth (the area is indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.



Рис. 5. Клиническая картина после выздоровления. Область поражения через 1,5 месяца от начала лечения (выделено фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Clinical picture after recovery. Affected area after 1.5 months from the start of treatment (indicated by the circle).

Note: photo taken by the authors.

нико-анамнестических, эпидемиологических данных и дифференциально-диагностического поиска, которая отсрочила проведение этиопатогенетической терапии на три месяца; ятрогенные ошибки на догоспитальном этапе, приведшие к назначению необоснованной системной терапии ретиноидами и экономическим затратам для пациента. На фоне хронических дерматозов грибковые инфекции изменяют клиническую картину и характер течения основного заболевания, затрудняют своевременную диагностику и назначение рационального лечения, что диктует необходимость учета всех факторов патологического процесса, как триггерных, так и причинно-следственных.

Нельзя упускать из внимания, что внешнее сходство клинических проявлений, локализация на коже волосистой части головы складчатой пахидермии и подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана привели как к диагностической ошибке, так и к неправильному выбору терапевтической тактики на амбулаторном этапе.

С целью наглядного дифференциально-диагностического примера хотим привести и разобрать клинический случай пациента с диагнозом «Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана».

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 2

Информация о пациенте

Больной Л., 21 год, консультирован на кафедре дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), расположенной на базе ГБУЗ ККВД, в марте 2022 г. На момент осмотра предъявлял жалобы на высыпания на коже волосистой части головы, сопровождающиеся болезненностью и выпадением волос.

Анамнез заболевания: из анамнеза болезни известно, что пациент болеет около 1 года, первые высыпания появились на коже затылочной области волосистой части головы. Лечился самостоятельно — мазь Вишневского, ихтиоловая мазь, мазь бацитрацин + неомицин. Улучшения не отмечал: рост существующих «образований» продолжался и появлялись новые, которые «нагнаивались» и впоследствии формировали очаги без роста волос. За медицинской помощью не обращался до марта 2022 г.

Анамнез жизни: пациент на «Д» учете у смежных специалистов не состоит, коморбидной патологии, согласно представленной медицинской документации, не имеет.

Аллергологический анамнез: не отягощен.

Наследственный анамнез: наследственность по акнеформным заболеваниям не отягощена.

Физикальная диагностика

Status specialis: на момент осмотра кожный патологический процесс носил ограниченный характер, располагался на коже волосистой части головы. На коже теменной области располагались единичные пустулы, узлы, гнойные корочки, гипертрофические и атрофические рубцы. Кожа на поверхности узлов гиперемирована, волосы от-

сутствуют (рис. 6). При пальпации узлы плотные, отмечается флюктуация.

На коже затылочной области волосистой части головы располагались единичные гиперемированные узлы до 0,5 см. в диаметре, различные по форме и размерам атрофические рубцы, очаги выпадения волос, эритематозные пятна (рис. 7). Кожные покровы лица, шеи, туловища, конечностей свободны от высыпаний. Ногтевые пластины не изменены.

Предварительный диагноз

Установлен предварительный клинический диагноз: L73.8 Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана?

Временная шкала

Хронологические события развития заболевания пациента Л. представлены на рисунке 8.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови (выполнен на базе ГБУЗ ККВД 18.03.2022 г.; референсные значения указаны в скобках): общий белок 79 г/л (66–88 г/л), билирубин общий 19,6 мкмоль/л (0–20,5 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза 23 ЕД/л (0–41 ЕД/л), аспартатаминотрансфераза 27 ЕД/л (0–35 ЕД/л), глюкоза 4,1 ммоль/л (3,9–6,4 ммоль/л).

Иммуноферментные анализы (ИФА) крови (выполнены на базе ГБУЗ ККВД 18.03.2022 г.): кровь на сифилис — отрицательный; реакция микропреципитации (МРП) — отрицательная; ИФА крови на ВИЧ — антиген/антитела ВИЧ не обнаружены; ИФА крови на вирусные гепатиты В и С HBsAg — не обнаружен; HCV — не обнаружен.

Микроскопическое исследование (выполнено на базе ГБУЗ ККВД 18.03.2022 г.): микроскопическое исследование чешуек, пораженных волос на патогенные грибы — не обнаружено.

С целью проведения дифференциального диагноза и установления окончательного клинического диагноза пациенту было проведено *патоморфологическое исследование кожи (выполнено на базе ООО «СЛ МедикалГруп» 20.03.2022 г.)*.

Биоптат № 4318 (с кожи затылочной области волосистой части головы). Фолликулярный гиперкератоз. Эпидермис нормальной толщины. В расширенных волосных фолликулах скопления аморфных кератотических масс и нейтрофилов. Экзоцитоз нейтрофилов. В отечной дерме по периферии сально-волосных фолликулов умеренно выраженные инфильтраты с нейтрофилами, лимфоцитами, гистиоцитами, примесью эозинофилов, местами формирующие абсцессы. Сосуды пролиферируют, просветы расширены, полнокровны, стенки их отечны, инфильтрованы нейтрофилами. В нижних отделах дермы выраженные склеротические изменения. Морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует фолликулиту подрывающему и абсцедирующему Гоффмана.

Биоптат № 4319 (с кожи правой теменной области): фолликулярный гиперкератоз. Слабо выраженный акан-



Рис. 6. Больной Л. Зона высыпаний на коже теменной области в виде единичных пустул, узлов, гнойных корочек, гипертрофических и атрофических рубцов (отмечена фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 6. Patient L. Area of rashes on the skin of the parietal region in the form of single pustules, nodes, purulent crusts, hypertrophic and atrophic scars (indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.



Рис. 7. Больной Л. Зона высыпаний на коже затылочной области волосистой части головы в виде единичных гиперемированных узлов до 0,5 см, атрофических рубцов, очагов выпадения волос, эритематозных пятен (отмечена фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 7. Patient L. Area of rashes on the skin of the occipital region of the scalp, in the form of single hyperemic nodes up to 0.5 cm, atrophic scars, bald areas, erythematous spots (indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.



Рис. 8. Хронология развития болезни у пациента Л.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращение: ГБУЗ ККВД — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Fig. 8. Patient L.: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviation: ГБУЗ ККВД (GBUZ KKVD) — Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar Krai, Russia.

тоз. В расширенных и извитых волосяных фолликулах скопления аморфных кератотических масс и нейтрофилов. Участки спонгиоза клеток шиповатого слоя. Экзоцитоз нейтрофилов. В отечной дерме по периферии сально-волосяных фолликулов умеренно выраженные инфильтраты с нейтрофилами, лимфоцитами, гистиоцитами, плазмócитами, примесью эозинофилов и единичных многоядерных клеток типа инородных тел, местами формирующие абсцессы. Сосуды пролиферируют, просветы расширены, полнокровны, стенки их отечны, инфильтрированы нейтрофилами. В средних и нижних отделах дермы выраженные склеротические изменения. Морфологическая картина с учетом клинических данных в большей степени соответствует фолликулиту подрывающему и абсцедирующему Гоффмана.

Клинический диагноз

На основании клинической картины, гистологического исследования был установлен окончательный диагноз: Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана.

Дифференциальная диагностика

Разбирая клинический случай, хочется отметить, что развитие дерматоза изначально имело типичную клиническую картину для «Абсцедирующего подрывающего фолликулита и перифолликулита Гоффмана»: пациент мужского пола; длительность течения; типичные места локализации на коже волосистой части головы (теменная и затылочная области); наличие множественных болезненных узлов с гнойным отделяемым, после разрешения которых оставались гипертрофические/атрофические рубцы кожи волосистой части головы; формирование ограниченных очагов рубцовой алопеции, локализующихся на местах ранее существующего воспалительного процесса.

Тем не менее пустулизация на коже волосистой части головы в теменной области, характеризующаяся длительным вялым течением с периодическими обострениями и ведущая к стойкой алопеции, может быть характерна и для диагноза «Фолликулит сетчатый рубцующийся эритематозный» [7].

В свою очередь, хронический, медленно прогрессирующий характер формирования множественных очагов атрофического облысения может являться результатом формирования «Псевдопеллады Брока» [8].

Медицинские вмешательства

Назначена системная терапия: изотретиноин 0,4 мг/кг/сут в течение 4 месяцев с последующим снижением суточной дозы и до достижения кумулятивной дозы в 100 мг/кг за 9 месяцев. Наружная терапия с применением эмолиентов в качестве нивелирования побочных эффектов системных ретиноидов 2–3 раза в день в течение всего курса терапии.

Динамика и исходы

Через 3 месяца терапии яркость островоспалительной реакции угасла, единичные узлы уплостились, а отдельные разрешились, субъективные ощущения перестали беспоко-

ить. Через 6 месяцев отмечался полный регресс высыпаний. На месте глубоких разрешившихся элементов сформировались рубцы. В пределах очагов поражения частично возобновился рост волос. На 9-м месяце терапии отмечался активный рост волос вне зон рубцовой алопеции.

Прогноз

Для жизни и здоровья благоприятный при условии соблюдения рекомендаций. Соблюдение терапевтического алгоритма будет способствовать снижению риска рецидивов заболевания.

Обсуждение

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана входит в синдром фолликулярной окклюзии. Двойной синдром фолликулярной окклюзии сочетает абсцедирующий подрывающий перифолликулит и конглобатные акне. Триада фолликулярной окклюзии представляет собой сочетание у одного больного конглобатных акне, абсцедирующего подрывающего перифолликулита Гоффмана и инверсных акне (или гидраденит) [9, 10]. При обнаружении у пациента триады и пилюидальной кисты диагноз трактуется как тетрада фолликулярной окклюзии [11, 12].

Нередко указанные сочетания рассматриваются врачами практического здравоохранения как отдельные нозологические формы, что приводит к формированию ятрогенных ошибок [13]. Поэтому считаем целесообразным представить клинический случай пациента с тетрадой фолликулярной окклюзии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР № 3

Информация о пациенте

Большой М., 43 года, консультирован на кафедре дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, расположенной на базе ГБУЗ ККВД, в январе 2023 г.

Анамнез заболевания: со слов больного, болеет с 15 лет, когда впервые появились высыпания на коже лица, груди, спины. Врачом-дерматологом по месту жительства был установлен диагноз «акне». Неоднократно лечился у дерматолога по месту жительства. Проводимая системная антибактериальная терапия, аутогемотерапия, наружная терапия были неэффективны. В 18 лет пациенту был установлен диагноз «Конглобатные акне». В 2020 г. стал предъявлять жалобы на периодическое появление высыпаний в подмышечных впадинах, а с 2021 года и в паховой области, по поводу чего обращался к хирургу. Отмечал до 5 рецидивов в год. С диагнозом «гидраденит» пациент неоднократно направлялся на хирургическое лечение и получал антибактериальную системную терапию. Ремиссии были до 4–5 месяцев. В 2021 г. находился на лечении в хирургическом отделении с диагнозом: Пилонидальная киста с абсцессом. Со слов больного примерно в это же время стали появляться болезненные высыпания на коже волосистой части головы, сопровождающиеся гнойным отделяемым. Обращался на прием к дерматологу, хирургу, устанавливались диагнозы: «пиодермия», «фурункулез», «абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана».

Анамнез жизни: Гипертоническая болезнь II стадии, II степени, риск 3. Морбидное ожирение. Стеатогепатоз. Гиперхолестеринемия.

Аллергологический анамнез: неотягощен.

Наследственный анамнез: у отца установлен диагноз «акне».

Вредные привычки: курит.

Физикальная диагностика

Status specialis: на момент осмотра кожный патологический процесс носил распространенный характер, располагался на коже волосистой части головы, подмышечных впадин, паховых областей, ягодиц. На коже теменной области волосистой части головы располагались гипертрофические и атрофические рубцы, сформировавшие ограниченные очаги рубцовой алопеции (рис. 9).

Клинические признаки постакне в виде атрофических рубчиков и гиперпигментации визуализировались на коже лица, груди и спины. На коже спины на этом фоне были видны единичные пустулезные элементы (рис. 10).



Рис. 9. Больной М. На коже теменной области волосистой части головы зона гипертрофических и атрофических рубцов, сформировавших ограниченные очаги рубцовой алопеции (отмечена фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 9. Patient M.: The area of hypertrophic and atrophic scars on the skin of the parietal region of the scalp (indicated by the circle), limited foci of cicatricial alopecia

Note: photo taken by the authors.

На коже подмышечных впадин, пахово-мошоночной области с переходом на область промежности определялись воспалительные и невоспалительные узлы, линейные рубцы, расположенные на фоне гиперпигментации (рис. 11, 12).

Кожа крестцово-копчиковой области с признаками рубцовых изменений (рис. 13).

Субъективно на момент осмотра пациент предъявлял жалобы на болезненность в области промежности и пахово-мошоночной области, периодически возникающее гнойное отделяемое.

Предварительный диагноз

На основании совокупности клинических проявлений (конглобатные акне, абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана, инверсные акне, пилонидальная киста) установлен предварительный диагноз: Синдром фолликулярной окклюзии (тетрада).

Временная шкала

Хронологические события развития заболевания пациента М. представлены на рисунке 14.



Рис. 10. Больной М. На коже спины зона атрофических рубчиков, вторичной дисхромии, единичных пустулезных элементов (отмечена фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 10. Patient M: Area of atrophic scars, secondary dyschromia, single pustular elements on the skin of the back (indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.



Рис. 11. Больной М. На коже пахово-мошоночной области зона воспалительных и невоспалительных узлов (отмечена фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 11. Patient M: The area of inflammatory and non-inflammatory nodes on the skin of the inguinal and scrotal region (indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.



Рис. 12. Больной М. Зона клинических проявлений инверсных акне в подмышечной области (отмечена фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 12. Patient M: The area of clinical manifestations of inverse acne in the axillary region (indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.



Рис. 13. Больной М. Рубцовые изменения на месте пилонидальной кисты (отмечены фигурой)

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 13. Patient M: Scar changes at the site of the pilonidal cyst (indicated by the circle)

Note: photo taken by the authors.

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования (выполнены на базе ГБУЗ ККВД МЗ КК 24.01.2023 г.)

Биохимический анализ крови (референсные значения указаны в скобках): общий белок 81 г/л (66–88 г/л), билирубин общий 15,6 мкмоль/л (0–20,5 мкмоль/л), аланинаминотрансфераза 29 ЕД/л (0–41 ЕД/л), аспаргатаминотрансфераза 31 ЕД/л (0–35 ЕД/л), глюкоза 5,7 ммоль/л (3,9–6,4 ммоль/л).

Иммуноферментные анализы (ИФА) крови: кровь на сифилис — отрицательный; реакция микропреципитации (МРП) — отрицательная; ИФА крови на ВИЧ — антиген/антитела ВИЧ не обнаружены; ИФА крови на вирусные гепатиты В и С HBsAg — не обнаружен; HCV — не обнаружен.

Микроскопическое исследование: микроскопическое исследование чешуек, пораженных волос на патогенные грибы — не обнаружено.

Клинический диагноз

Установлен диагноз: Синдром фолликулярной окклюзии (тетрада).

Дифференциальная диагностика

Клинический случай демонстрирует этапность формирования синдрома: дебют высыпаний в подростковом



Рис. 14. Хронология развития болезни у пациента М.: ключевые события и прогноз

Примечание: блок-схема временной шкалы выполнена авторами (согласно рекомендациям SCARE). Сокращение: ГБУЗ ККВД — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Ds. — диагноз.

Fig. 14. Patient M: course of disease, key events and prognosis

Note: the schematic diagram was performed by the authors (according to SCARE recommendations). Abbreviation: ГБУЗ ККВД (GBUZ KKVVD) — Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar Krai, Russia; Ds. — diagnosis.

возрасте с последующим формированием клиники синдрома фолликулярной окклюзии после тридцати лет; рецидивирование высыпаний до 5 раз в год с формированием воспалительных/невоспалительных узлов, абсцессов, атрофических/гипертрофических рубцов в местах типичной локализации (зоны расположения апокриновых потовых и сальных желез).

Тяжесть течения синдрома фолликулярной окклюзии у данного больного обусловлена: отягощенной наследственностью (диагноз «акне» у отца); коморбидностью (метаболический синдром, ожирение); вредными привычками (курение); гендерными особенностями (мужской пол).

Необходимость периодического посещения врачей и проведение неадекватной терапии привели к финансовым издержкам и рискам формирования осложнений.

Анализ развития и течения синдрома фолликулярной окклюзии указывает на значимость общего визуального осмотра всего кожного покрова пациентов с дерматологической патологией как врачом-дерматовенерологом, так и врачами смежных специальностей при каждом посещении; нацеливает на необходимость целостной оценки всех клинических симптомов.

Медицинские вмешательства

Проводилась системная терапия: эритромицин 200 мг 4 раза в сутки, преднизолон 60 мг в сутки с постепенным снижением дозы, изотретиноин 0,5 мг/кг/сут. Наружная терапия с применением эмолиентов в качестве нивелиро-

вания побочных эффектов системных ретиноидов 2–3 раза в день в течение всего курса терапии.

Динамика и исходы

В процессе терапии отмечалась положительная динамика течения кожного патологического процесса уже на 3-м месяце терапии. Наблюдение за пациентом прекращено в связи с изменением постоянного места жительства.

Прогноз

Прогноз для пациента благоприятный при соблюдении рекомендаций, при отсутствии терапии возможно прогрессирование заболевания. Длительность течения заболевания способствует формированию рубцовых изменений с выраженными эстетическими поражениями, снижению качества жизни [14, 15].

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение приведено как пример несвоевременного установления окончательного верного диагноза, что отсрочило назначение необходимой терапии почти на три года. Демонстрирует отсутствие междисциплинарного взаимодействия специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дифференциально-диагностический поиск является определяющим способом постановки окончательного клинического диагноза. Отсутствие клинического мышления приводит к формированию тактических ошибок как при установлении диагноза, так и при формировании алгоритма терапии. Кроме того, редкость патологии требует

от практических врачей развитого клинического мышления при выборе дифференциально-диагностических подходов. Не стоит забывать и о пациентах с коморбидной патологией, у которых взаимное влияние заболеваний еще более усложняет окончательную постановку диагноза, увеличивает вероятность возникновения ятрогенных ошибок, а следовательно, развитие возможного неблагоприятного прогноза заболеваний. Знание патогенеза и взаимосвязей ассоциированных заболеваний позволит специалистам практического здравоохранения выбрать верную тактику ведения пациентов. Отсутствие комплексной оценки течения

дерматозов, субъективных, объективных и диагностических данных является малопродуктивным при установлении окончательного клинического диагноза.

Накопление данных о трудностях верификации диагнозов пациентов с дерматологической патологией, их анализ позволит разработать диагностические и терапевтические мероприятия. Тщательное соблюдение диагностических алгоритмов позволит избежать ятрогенных ошибок и тем самым улучшить качество оказания медицинской помощи и повысить качество жизни дерматологических пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Bhise V, Meyer AND, Menon S, Singhal G, Street RL, Giardina TD, Singh H. Patient perspectives on how physicians communicate diagnostic uncertainty: An experimental vignette study. *Int J Qual Health Care*. 2018;30(1):2–8. <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzx170>
- Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Наатыж Ж.Ю., Тикеева Р.М. Полиморбидность: взгляд на сочетанную патологию. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(5):125–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>
Tlish MM, Kuznetsova TG, Naatyzh ZYu, Tikeeva RM. Polymorbidity: a View on Combined Pathology. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(5):125–134 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-125-134>
- Verghese A, Charlton B, Kassirer JP, Ramsey M, Ioannidis JP. Inadequacies of Physical Examination as a Cause of Medical Errors and Adverse Events: A Collection of Vignettes. *Am J Med*. 2015;128(12):1322–1324.e3. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.004>
- Chou WY, Tien PT, Lin FY, Chiu PC. Application of visually based, computerised diagnostic decision support system in dermatological medical education: a pilot study. *Postgrad Med J*. 2017;93(1099):256–259. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2016-134328>
- Немчанинова О.Б., Склянова Е.Ю., Соколовская А.В., Черникова Е.В., Решетникова Т.Б., Позднякова О.Н. Клинический случай складчатой пахидермии кожи головы. *Фарматека*. 2021;28(8):166–170. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.166-170>
Nemchaninova OB, Sklyanova EY, Sokolovskaya AV, Chernikova EV, Reshetnikova TB, Pozdnyakova ON Clinical case of cutis verticis gyrata. *Pharmateca*. 2021;28(8):166–170 (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.8.166-170>
- Карачева Ю.В., Винник Ю.Ю., Смыкова А.Н., Карачев А.Ю., Маковецкая О.Д. Первичный пахидермоперистоз. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(3-2):139–143. <https://doi.org/10.17116/klinderma202120032139>
Karacheva YuV, Vinnik YuYu, Smykova AN, Karachev AYu, Makovetskaya OD. Primary pachydermoperiostosis. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021;20(3-2):139–143 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202120032139>
- Козин В.М., Козина Ю.В. Диагностика рубцующегося эритематоза. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2018;17(5):137–141. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.5.137>
Kozin VM, Kozina YV. The diagnosing of scarring erythematosus. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2018;17(5):137–141 (In Russ.). <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.5.137>
- Сорокина Е.В., Владимирова Е.В., Масюкова С.А., Ахматова Н.К., Бишева И.В. Значение дифференциальной диагностики при выборе тактики лечения фолликулитов волосистой части головы. *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(3):382–391. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031382>
Sorokina EV, Vladimirova EV, Masyukova SA, Akhmatova NK, Bishewa IV. The importance of differential diagnosis when choosing tactics for treating folliculitis of the scalp. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(3):382–391 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202019031382>
- Масюкова С.А., Мордовцева В.В., Губанова Е.И., Ильина И.В., Санакоева Э.Г., Алиева З.А., Гребенюк Д.В. Hidradenitis suppurativa: клиника и диагностика (часть 2). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2016;19(3):154–158. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-3-154-158>
Masyukova SA, Gubanova EI, Ilina IV, Sanakoeva EG, Alieva ZA, Grebenyuk DV. Hidradenitis suppurativa: clinic and diagnostics (part 2). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016;19(3):154–158 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-3-154-158>
- Хобейш М.М., Шустов Д.В., Соколовский Е.В. Гидраденит суппуративный: современные представления о патогенезе, терапии и успешный опыт лечения адалимумабом. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017;5:70–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81>
Khobeish MM, Shustov DV, Sokolovsky EV. Hidradenitis Suppurativa: Modern Concepts of Pathogenesis and Therapy; Successful Experience of Adalimumab Therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;5:70–81 (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2017-93-5-70-81>
- Дрождина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана — состояние проблемы, подходы к терапии, демонстрация клинических случаев. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2020;97(2):35–43. <https://doi.org/10.25208/vdv1139>
Drozhkina MB, Varvara A, Bobro V, Hoffman's Recalcitrant Dissecting Folliculitis — State of the Problem, Approach to Therapy, Demonstration of Clinical Cases. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2020;97(2):35–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.25208/vdv1139>
- Теплюк Н.П., Кончина С.А., Пирогова А.С. Опыт лечения синдрома фолликулярной окклюзии ингибиторами фактора некроза опухоли. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2023;26(2):157–170. <https://doi.org/10.17816/dv133626>
Teplyuk NP, Konchina SA, Pirogova AS. The experience of follicular occlusion syndrome treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(2):157–170. <https://doi.org/10.17816/dv133626>
- Шубина А.С., Мл У., Чернядьев С.А., Ушаков А.А., Бочкарев Ю.М. Междисциплинарное ведение пациентов с абсцедирующим подрывающим фолликулитом и перифолликулитом Гоффмана. *Уральский медицинский журнал*. 2018;5:134–144. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.04.083>
Shubina AS, Ufimtseva MA, Chernyadev SA, Ushakov AA, Bochkarev YM. Interdisciplinary management of patients with abscessed disruptive folliculitis and perifolliculitis Hoffman's. *Ural Medical Journal*. 2018;5:134–144 (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2018.04.083>
- Мильдзихова Д.Р., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Инверсные акне: абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018;17(4):110–113. <https://doi.org/10.17116/klinderma201817041110>
Mil'dzikhova DR, Sakaniia LR, Korsunskaya IM. Inverse acne: folliculitis et perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens of Hoffman. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018;17(4):110–113 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201817041110>
- Scala E, Cacciapuoti S, Garzorz-Stark N, Megna M, Marasca C, Seiringer P, Volz T, Eyerich K, Fabbrocini G. Hidradenitis Suppurativa: Where We Are and Where We Are Going. *Cells*. 2021;10(8):2094. <https://doi.org/10.3390/cells10082094>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тлиш Марина Мосовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Кузнецова Таисия Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0426-5167>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Marina M. Tlish — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department, Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>

Taisiya G. Kuznetsova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0426-5167>

Наатыж Жанна Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9754-5063>

Сычева Наталья Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>

Zhanna Yu. Naatyzh — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9754-5063>

Nataliya L. Sycheva — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Dermatovenereology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-5245-2987>



Эффективность комплексного стоматологического лечения лихеноидных реакций мукопародонтального комплекса: одноцентровое пилотное когортное исследование

О.С. Гилева, Т.В. Либик✉, Г.И. Рогожников, Н.В. Гибадуллина, А.Г. Рогожников, М.С. Гавриленко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Лихеноидные реакции слизистой оболочки рта на сегодня являются проблемным полем для врачей-стоматологов различного профиля, так как уровень их знаний и профессиональных компетенций по диагностике и патогенетическому лечению лихеноидных поражений полости рта недостаточен. Указанная проблема остро требует решения с учетом данных о наличии высокого онкогенного потенциала у отдельных форм лихеноидных реакций слизистых оболочек полости рта, актуализируя проявление особой онконастороженности от врача-стоматолога при приеме этих пациентов. **Цель исследования** — оценить эффективность комплексного лечения стоматологических пациентов с лихеноидными поражениями мукопародонтального комплекса. **Методы.** Проведено одноцентровое пилотное когортное исследование по оценке эффективности применения комплекса (фармако- и физиотерапия) лечения пациентов с лихеноидными реакциями слизистой оболочки полости рта. Группу наблюдения составили 49 пациентов (15 мужчин, 34 женщины) в возрасте $58,92 \pm 0,82$ года с верифицированными диагнозами лихеноидных реакций слизистой оболочки полости рта. Предлагаемый комплекс лечения включал в себя фармакотерапию (высокоактивные топические стероиды, ингибиторы кальциневрина) и физиотерапию с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения (режим 635 нм, 10 Вт), которую проводили с использованием аппарата лазерного терапевтического «Матрикс» («Матрикс», Россия). Оценку эффективности лечения проводили по результатам динамики суммарной шкалы эффективности лечения, регистрирующей показатели площади очагов поражения и выраженность болевого симптома, а также изменению стоматологических показателей качества жизни по индексу специализированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-49-RU (Oral Health Impact Profile) в русскоязычной версии. Статистическая обработка данных проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента для связанных совокупностей или критерия Вилкоксона для связанных совокупностей. Отличия считали значимыми при $p \leq 0,05$. Статистический анализ данных выполняли в программе SPSS 13.0 (SPSS Inc., США). **Результаты.** Показатели суммарной шкалы эффективности лечения за период наблюдения статистически значимо ($p < 0,001$) снизились у 100% пациентов и составили в виде медиан и квартилей: 6,0 (4,0–7,0) балла (до лечения) и 1,0 (1,0–2,0) балла (после лечения), что было объективизировано значительным сокращением площади участков поражения (на 63,2%, $p < 0,001$) и снижением выраженности болевого симптома (спонтанная боль — с 2,0 (1,5–3,0) балла до лечения до 0,0 (0,0–1,0) балла после лечения; индуцированная боль — с 3,0 (2,0–3,0) до 1,0 (0,0–1,0) балла). Клиническое улучшение сопровождалось улучшением стоматологических показателей качества жизни по индексу ОНIP-49 RU (Oral Health Impact Profile) с $83,11 \pm 2,58$ до $39,94 \pm 0,86$ балла соответственно. **Заключение.** Раннее выявление и дифференциация лихеноидных реакций слизистых оболочек полости рта позволяют своевременно приступить к лечению с использованием разработанного протокола комплексного лечения (фармако- и физиотерапия), эффективность которого подтверждена клинически и обоснована с позиций качества жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лихеноидные реакции, потенциально злокачественные поражения слизистой оболочки рта, высокоактивные топические стероиды, ингибиторы кальциневрина, низкоинтенсивное лазерное излучение

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гилева О.С., Либик Т.В., Рогожников Г.И., Гибадуллина Н.В., Рогожников А.Г., Гавриленко М.С. Эффективность комплексного стоматологического лечения лихеноидных реакций мукопародонтального комплекса: одноцентровое пилотное когортное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2023;30(6):102–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-102-111>

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

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

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (WMA) и принципам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), одобрено локальным этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, Россия), протокол № 8 от 25.08.2022 г.

ВКЛАД АВТОРОВ: О.С. Гилева, Т.В. Либик, Г.И. Рогожников, Н.В. Гибадуллина, А.Г. Рогожников, М.С. Гавриленко — разработка концепции и дизайна исследования; Н.В. Гибадуллина, М.С. Гавриленко, А.Г. Рогожников — сбор данных; О.С. Гилева, Т.В. Либик — анализ и интерпретация результатов; О.С. Гилева — обзор литературы; О.С. Гилева, Т.В. Либик — проведение стати-

© Гилева О.С., Либик Т.В., Рогожников Г.И., Гибадуллина Н.В., Рогожников А.Г., Гавриленко М.С., 2023

стического анализа, составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта, Г.И. Рогожников, Н.В. Гибадуллина, А.Г. Рогожников, М.С. Гавриленко — 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:** Либик Татьяна Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990, Россия. E-mail: libiktat@yandex.ru.

Получена: 18.04.2023 / Получена после доработки: 15.09.2023 / Принята к публикации: 07.11.2023

Efficacy of comprehensive dental treatment for lichenoid reactions of the mucoparodontal complex: A single-center pilot cohort study

Olga S. Gileva, Tatiana V. Libik✉, Gennadii I. Rogozhnikov, Natalia V. Gibadullina, Alexey G. Rogozhnikov, Maria S. Gavrilenko

Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (PSMU), Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614990, Russia

ABSTRACT

Background. Lichenoid reactions of the oral mucosa are currently recognized as a serious issue for dentists of various specialties, since their knowledge and competence in the diagnosis and pathogenetic treatment of lichenoid lesions of the oral cavity are yet to be improved. Following the data on high oncogenic potential in some forms of lichenoid reactions of oral cavity mucous membranes, the issue should be given serious considerations, and dentists should keep oncology-related suspicion when receiving these patients. **Objective.** To evaluate the efficacy of comprehensive dental treatment for lichenoid reactions of the mucoparodontal complex. **Methods.** A single-center pilot cohort study was conducted to evaluate the efficacy of the comprehensive treatment (combination of pharmacotherapy and physiotherapy) of patients with lichenoid reactions of the oral mucosa. The observation group consisted of 49 patients (15 males, 34 females) aged 58.92 ± 0.82 years with verified diagnoses of oral mucosa lichenoid reactions. The suggested treatment included pharmacotherapy (highly-potent topical steroids, calcineurin inhibitors) and physiotherapy in the form of low level laser therapy (635 nm, 10 W) provided via Matrix laser (Matrix, Russia). Treatment efficacy was assessed by the total scale of treatment efficacy, registering indicators of the area of focal lesions and the severity of pain syndrome, as well as by changes in dental quality of life indicators according to OHIP-49-RU (Oral Health Impact Profile) in the Russian version. Statistical processing of the data involved Student's *t*-test and Wilcoxon *t*-test. Differences were considered significant at $p \leq 0.05$. Data statistical analysis was performed using SPSS 13.0 (SPSS Inc., USA). **Results.** During the follow-up period, the indicators of the total scale of treatment efficacy decreased significantly ($p < 0.001$) in 100% of patients and amounted (as medians and quartiles): 6.0 (4.0–7.0) points before treatment and 1.0 (1.0–2.0) points after treatment to be objectified by a significant reduction in the area of focal lesions (by 63.2%, $p < 0.001$) and in pain syndrome (spontaneous pain from 2.0 (1.5–3.0) points before treatment to 0.0 (0.0–1.0) points after treatment; induced pain from 3.0 (2.0–3.0) points to 1.0 (0.0–1.0) points). Along with the clinical improvement, the scores in dental quality of life improved from 83.11 ± 2.58 to 39.94 ± 0.86 points, according to OHIP-49 RU (Oral Health Impact Profile). **Conclusion.** Early detection and differentiation of lichenoid reactions in oral mucous membranes ensure timely treatment using the developed protocol of comprehensive treatment (combination of pharmacotherapy and physiotherapy). The efficacy of the protocol was confirmed clinically and justified in relation to quality of life.

KEYWORDS: lichenoid reactions, potentially malignant lesions of the oral mucosa, highly potent topical steroids, calcineurin inhibitors, low level laser therapy

FOR CITATION: Gileva OS, Libik TV, Rogozhnikov GI, Gibadullina NV, Rogozhnikov AG, Gavrilenko MS. Efficacy of comprehensive dental treatment for lichenoid reactions of the mucoparodontal complex: A single-center pilot cohort study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2023;30(6):102–111. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-6-102-111>

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

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.

COMPLIANCE WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS: The study complies with the standards of the Helsinki Declaration (WMA) and the principles of Good Clinical Practice (GCP), approved by the Independent Committee for Ethics of Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner (Petropavlovskaya str., 26, Perm Russia), Minutes No. 8 of August 25, 2022.

AUTHOR CONTRIBUTIONS: O.S. Gileva, T.V. Libik, G.I. Rogozhnikov, N.V. Gibadullina, A.G. Rogozhnikov, M.S. Gavrilenko — concept statement and contribution to the scientific layout; N.V. Gibadullina, A.G. Rogozhnikov, M.S. Gavrilenko — data collection; O.S. Gileva, T.V. Libik — analysis and interpretation of the results; O.S. Gileva — literature review; O.S. Gileva, T.V. Libik — statistical analysis, drafting the manuscript and preparing its final version, G.I. Rogozhnikov, N.V. Gibadullina, A.G. Rogozhnikov, M.S. Gavrilenko — 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:** Tatiana V. Libik, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner. Address: Petropavlovskaya str., 26, Perm, 614990, Russia. E-mail: libiktat@yandex.ru.

Received: 18.04.2023 / **Revised:** 15.09.2023 / **Accepted:** 07.11.2023

ВВЕДЕНИЕ

Лихеноидные реакции (ЛР) слизистой оболочки рта (СОР) и пародонта составляют проблемное поле для врача-стоматолога различного профиля, требуют понимания механизмов возникновения, комплексных подходов к диагностике и выбору метода лечения с учетом генеза заболевания [1–15]. По данным ВОЗ (2020), у населения земного шара частота выявления ЛР в тканях мукопародонтального комплекса увеличивается на фоне нарастания случаев полипрагмазии, частоты приема (часто бесконтрольного) лекарственных препаратов с лихенизирующим побочным действием, числа пациентов с иммунодефицитными состояниями, тяги к потреблению табака и табак-содержащих смесей. Свой вклад в прирост частоты выявления ЛР СОР вносит и повышение качества их диагностики на стоматологическом приеме.

Данные о частоте лихеноидных поражений СОР и пародонта в российской популяции практически отсутствуют, уровень знаний и профессиональных компетенций по диагностике и патогенетическому лечению ЛР СОР у отечественных стоматологов недостаточен [16]. Указанные проблемы требуют urgentного решения, учитывая актуальные данные о наличии высокого онкогенного потенциала у отдельных форм лихеноидных поражений слизистой оболочки рта, что требует от врача-стоматолога проявления особой онконастороженности при приеме этих пациентов¹. С позиций современной стоматологии и дерматовенерологии ЛР рассматриваются как иммуноопосредованное воспаление, развивающееся в тканях мукопародонтального комплекса и (или) кожи в ответ на действие идентифицированного антигена (лекарственные средства, стоматологические (конструкционные, реставрационные и др.) материалы, средства гигиены полости рта, пищевые продукты, табак-содержащие смеси и др.) [4, 6, 11, 14]. Выделяют [3] 4 основные группы ЛР, проявляющихся на слизистой оболочке рта: 1) Поражения по типу контактной аллергической реакции замедленного типа на стоматологические материалы (L23.0 — аллергический контактный стоматит/дерматит, вызванный металлами; K12.12 — стоматит, связанный с ношением зубного протеза, K12.14 — контактный стоматит, стоматит «ватного валика»; T81.50 — амальгамовая «татуировка»); 2) Лекарственно-обусловленные ЛР, чаще сочетанно поражающие ткани полости рта и кожу (L42.2X — проявления в полости рта в ответ на действие лекарственного средства; T36-T-50 — стоматит медикаментозный); 3) ЛР, обусловленные «болезнью трансплантат против хозяина» (Graft Versus Host Disease, GVHD); 4) Неклассифицированные ЛР на средства гигиены полости рта (зубные па-

сты, ополаскиватели, жевательные резинки с активными ингредиентами), табак и табак-содержащие смеси, отдельные вкусовые и ароматические добавки в составе пищевых продуктов, а также на факторы производственной среды (парафенилендиамин, эфир метакриловой кислоты и др.) по L24.3, L24.6, L 24.8 и др.).

Патогенетические особенности каждой формы лихеноидных поражений мукопародонтального комплекса предполагают проявление в различных клинито-топографических и гистологических паттернах (устойчивых признаках), обуславливают различные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике, определяют особенности стоматологического лечения (консервативного, ортопедического и др.) в комплексной терапии пациента. Эрозивные, эрозивно-язвенные и смешанные клинические паттерны лихеноидных поражений СОР 1-й и 3-й групп, потенциал озлокачествления которых, по некоторым данным [17–23], варьирует от 0,4 до 6,5%, представляют наиболее серьезную дифференциально-диагностическую, лечебную и прогностическую дилемму для практикующих стоматологов терапевтического, ортопедического, хирургического и, реже, ортодонтического профиля.

Низкий уровень разработанности многогранной проблемы лихеноидных реакций СОР, недостаточная информационная и методологическая база для формирования профессиональных компетенций врача-стоматолога различного профиля по диагностике, дифференциальной диагностике, профилактике и лечению пациентов с ЛР СОР различного генеза предопределили цель настоящего исследования.

Цель исследования — оценить эффективность комплексного лечения стоматологических пациентов с лихеноидными поражениями мукопародонтального комплекса.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн работы построен в виде одноцентрового пилотного когортного исследования, которое проведено среди 49 пациентов с лихеноидными реакциями слизистой оболочки рта в возрасте от 40 до 75 лет.

Условия проведения

Исследование проведено на базах ряда профильных клинических кафедр стоматологического факультета, регионального центра по лечению заболеваний слизистой оболочки рта и поликлинического отделения многопрофильной клинической больницы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера»

¹ Гилева О., Кошкин С., Либик Т., Городилова Е., Халявина И. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай. *Пародонтология*. 2017;22 (3):9–14.

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование проводилось с августа 2022 по январь 2023 г. Продолжительность периода наблюдения пациентов — 21 день.

Критерии соответствия

Критерии включения

Сознательное решение пациента участвовать в исследовании, подтвержденное письменным информированным согласием; наличие субъективных (выраженный дискомфорт/болевого симптом/ощущение стянутости и сухости в полости рта, чувство жжения СОР, чувство тревоги, симптом канцерофобии, связанные с необычным видом гиперемированной, отечной, эрозированной слизистой полости рта) и объективных (наличие участков гиперемии, эрозивных и язвенных элементов на слизистой полости рта) симптомов эритематозных и эрозивно-язвенных лихеноидных поражений мукопародонтального комплекса; возраст пациента от 40 до 75 лет; лекарственный анамнез, не отягощенный приемом препаратов с лихеноидным действием; отсутствие вредных привычек (табакокурение, использование табак-содержащих и др. смесей); отсутствие хронических системных заболеваний в стадии декомпенсации/обострения, ограничивающих активность или угрожающих жизни пациента (ASA (American Society of Anesthesiology) I–II: ASA I — сохранное системное здоровье, отсутствие риска стоматологического лечения; ASA II — легкое (среднетяжелое) течение системной патологии, компенсируемое медикаментозно; минимальные риски стоматологического лечения, консультации соответствующих специалистов перед стоматологическим лечением); высокая настроенность пациента на проведение дополнительных исследований и комплексное лечение, достаточная комплаентность к поддержанию стоматологического здоровья.

Критерии исключения

Отсутствие письменно подтвержденного информированного согласия на участие в исследовании; возраст до 40 и старше 75 лет; длительный прием по назначению врача лекарственных препаратов с лихенизирующим действием; наличие «белых» гиперкератотических паттернов ЛР и их клинических форм с подозрением на озлокачествление; наличие системной патологии в декомпенсированной форме (ASA III–V: ASA III — среднетяжелое течение одной или нескольких форм системной патологии; сохранная трудоспособность, ограничение активности; определенные риски стоматологического лечения, требующие консультаций соответствующих специалистов и подготовки к стоматологическому лечению пациента; ASA IV — пациенты с тяжелой системной патологией, ограничивающей их активность, составляющей угрозу для жизни пациента; высокие риски стоматологического лечения; ASA V — пациенты в состоянии агонии, без надежды выжить в ближайшие 24 часа без/после оперативного вмешательства); низкая настроенность к проведению необходимых лечебно-диагностических мероприятий и недостаточная комплаентность к поддержанию стоматологического здоровья.

Критерии исключения

Отказ от дальнейшего участия в исследовании, отказ от выполнения врачебных рекомендаций, беременность/лактация.

Описание критериев соответствия (диагностические критерии)

Диагностические критерии для пациентов с ЛР СОР: тип клинического паттерна — эритематозный, эрозивно-язвенный (наличие участков гиперемии, эрозивных и язвенных элементов на слизистой полости рта); преимущественно фиксированная локализация элементов поражения, топографически связанная с установленной реставрацией/конструкцией/применением средств гигиены полости рта; положительный патч-тест на алергизирующий агент (стоматологический материал/средство гигиены полости рта).

Подбор участников в группы

Не предусмотрен. Группа наблюдения 49 пациентов была сформирована из общего числа пациентов ($n = 537$) с хроническими заболеваниями СОР, обратившихся в центр за лечебно-консультативной помощью в период с сентября 2022 по январь 2023 г.

В соответствии с рекомендациями [1, 6, 8, 13, 14] комплексное лечение эрозивно-язвенных лихеноидных поражений начинали с проведения терапевтической санации полости рта с использованием максимально атравматичных методов профессиональной гигиены, лечения кариеса зубов и заболеваний пародонта, устраняли в полости рта местные потенциально лихенизирующие факторы (зубные протезы, пломбы и др.). Индивидуальные планы комплексного патогенетического лечения составляли исходя из рекомендаций ЕАОМ (European Association of Oral Medicine) с учетом выраженности болевого, отечно-воспалительного, ксеростомического, сенсорно-парестетического, геморрагического и других симптомов, данных дополнительных лабораторных исследований.

При эрозивно-язвенном и смешанных паттернах ЛРС первые 7–10 дней проводили аппликации высокоактивных топических стероидов (клобетазол 0,05 % (мазь/крем)) на участки поражения. Клобетазол обладает выраженным противовоспалительным, противоаллергическим и иммуносупрессорным действием. Механизм противовоспалительного действия: подавление всех фаз воспаления, стабилизация мембран клеточных и субклеточных структур, предупреждение выхода из клетки протеолитических ферментов, торможение образования свободных радикалов кислорода и перекисей липидов в мембранах. Иммуносупрессорный эффект обусловлен уменьшением количества и активности Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови, снижением продукции иммуноглобулинов и влиянием Т-хелперов на В-лимфоциты, понижением содержания компонента в крови, образования фиксированных иммунных комплексов, интерлейкинов -1, -2, фактора некроза опухоли (ФНО)- α . Клобетазол демонстрирует более выраженные терапевтические эффекты по сравнению с другими топическими стероидами, позволяя достичь высокой терапевтической эффективности при меньшем числе аппликаций в день, а также удлинения периода ремиссии.

На 2-й неделе переходили на негормональные топические средства (особенно при наличии противопоказаний, присоединении грибковой инфекции) — топические ингибиторы кальциневрина в качестве иммуномодулирующей и противовоспалительной терапии (пимекролимус 1% крем). Пимекролимус является производным макролактама аскомицина и обладает противовоспалительным действием, избирательно ингибирует продукцию и высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из Т-лимфоцитов и тучных клеток, специфично связывается с цитозольным рецептором макрофилином-12 и ингибирует кальций-зависимую фосфатазу — кальциневрин, что приводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов и предотвращает транскрипцию и выработку Т-хелперами цитокинов: интерлейкина-2, интерферона- γ , интерлейкина-4, интерлейкина-5, интерлейкина-10, ФНО- α и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Пимекролимус проявляет неспецифическое иммуномодулирующее действие при воспалении, т. к. не влияет на рост кератиноцитов, фибробластов и эндотелиальных клеток и, в отличие от кортикостероидов, оказывает селективное действие на клетки иммунной системы, не вызывая нарушений функции клеток Лангерганса и дендритных клеток моноцитарного происхождения.

На 3-й неделе использовали увлажняющие средства и средства гигиены полости рта (заменители слюны; мягкая стимуляция слюноотделения — лазеротерапия (НИЛИ); увлажняющие зубные пасты; смазывание губ лубрикантами).

По показаниям проводили местную противогрибковую терапию (клотримазол 1% крем 3–4 раза в день).

Фармакотерапию дополняли физиотерапией с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения, которую проводили с использованием аппарата лазерного терапевтического «Матрикс» («Матрикс», Россия). На 1–2-й неделе аппарат использовали с целью снижения воспаления и стимуляции регенерации, а также улучшения микроциркуляции в тканях пародонта и СОР, используя дистантную внутритротовую методику (лазерная головка непрерывного излучения КЛОЗ со стоматологической насадкой С-1–2: длина волны — 635 нм, мощность — 10 мВт, время воздействия 1,5–2 мин. на участок поражения). На 3-й неделе аппарат использовали для стимуляции слюноотделения, используя контактную внеротовую методику (лазерная головка непрерывного излучения КЛОЗ: длина волны — 635 нм, мощность — 10 мВт, время воздействия 1,5–2 мин. на проекцию околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез). Общее лечение включало: коррекцию диетического рациона (исключение острой, жареной, горячей пищи/напитков); антигистаминные препараты 3-го поколения (Эриус, Зодак, Супрастинекс и др.) или 2-го поколения (цетеризин и др.) по схеме в течение 7–10 дней; назначение препаратов Zn (цинктерал, сульфат Zn в таб. по 1 табл. 3 раза в день курсом) для стимуляции слюноотделения, особенно у лиц со сниженным уровнем Zn в сыворотке крови; нормализацию микрофлоры поло-

сти рта (спрей от кровоточивости десен «ДентаБаланс®», синбиотический комплекс, содержащий *Streptococcus Thermophilus* лизат и пребиотики) и организма (про-, пре-, синбиотики); проведение мероприятий по формированию онконастороженности у пациента. По достижении эпителизации очагов поражения совместно с врачом-аллергологом-иммунологом проводили индивидуальный подбор постоянного реставрационного/конструкционного материала с учетом результатов индивидуального патч-теста. Все пациенты также ставились на обязательное диспансерное наблюдение — 4 раза в год (в течение 1-го года), 2 раза в год (в последующие 2 года).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Оценка эффективности комплексного (фармако-, физиотерапия) лечения стоматологических пациентов с лихеноидными поражениями мукопародонтального комплекса.

Дополнительные показатели исследования

Не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей

Эффективность комплексного лечения пациентов с ЛР СОР оценивали по состоянию СОР и пародонта в динамике, до и по завершении курса терапии (до 21-го дня), определяли непосредственные результаты лечения. В исследовании использовали визуальный, люминесцентный, планиметрический методы, метод клинического фотомониторинга очагов поражения, рассчитывали параметры суммарной шкалы эффективности лечения (СШЭЛ) в баллах, по суммарным показателям визуально-аналоговой шкалы (VAS) спонтанной и индуцированной боли (по 0–4 балла: где 0 — отсутствие боли, 1 — слабая боль, 2 — средняя интенсивность боли, 3 — сильная боль, 4 — нестерпимая боль) и площади эритемы/эрозирования согласно критериям площади (S) очага (ов) поражения < 5% общей площади СОР — 1 балл, S от 5 до 15% — 2 балла, S от 16 до 25% — 3 балла и S более 25% — 4 балла. Эффективным считали лечение, при котором показатели боли и площади поражения давали убыль на менее чем на 50 и более% к концу первой недели лечения относительно исходных данных, а к концу курса достигали не менее 95%.

В дополнение к профессиональной оценке динамики заболевания и эффективности лечения учитывали субъективное мнение пациента по критериям: улучшение (значительное, слабое), отсутствие эффекта, ухудшение. Ориентировались также на динамику стоматологических показателей качества жизни пациента по изменению параметров специализированного опросника «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU². Опросник ОНП-49-RU состоит из 49 вопросов, объединенных в 7 шкал, по которым оцениваются наиболее существенные параметры нарушения КЖ стоматологического больного: ограничение функций (ОФ), физическая боль и физический дискомфорт (ФД), психологический дискомфорт (ПД), физические расстройства (ФР), психологические расстройства (ПР), социальная дезадаптация (СД) и ущерб (У), возникающий в результате стома-

тологической патологии (от утраты трудоспособности до инвалидизации — физический ущерб, материальный ущерб и т.д.). Пациентам предлагалось ответить на каждый из 49 вопросов опросника по 5 категориям, ранжированным по балльным (от 0 до 4) показателям. Более высокий показатель индекса соответствовал более низкому уровню КЖ. Диапазон баллов по суммарному показателю ОНП-49-RU варьировал от 0 (идеально высокий уровень качества жизни) до 196 баллов («обнуление» качества жизни). Учитывая, что в отечественной литературе отсутствуют данные о вариантах популяционной нормы по индексу ОНП-49 для соматически сохранных жителей РФ с интактной полостью рта, ориентировались на значения контрольной нормы ОНП-49-RU ($24,1 \pm 3,2$ балла), установленные в процессе многоступенчатой валидации этого опросника².

В процессе обследования для подтверждения диагноза всесторонне анализировали лекарственный анамнез, наличие и характер вредных привычек, топическую сопряженность зон лихенизации с конструкциями зубных протезов, реставрационными материалами, рациональность (с позиций безопасности) программ индивидуальной гигиены полости рта, наличие корреляционных связей по данным кожно-аппликационных тестов, по показаниям — результатов общего и биохимического анализов крови (уровень железа, ферритин, витамины группы В, ревматоидный фактор), микробиологического культурального исследования. По показаниям пациентов направляли на консультацию к аллергологу-иммунологу, терапевту, клиническому фармакологу, дерматовенерологу.

Переменные (предикторы, конфаундеры, модификаторы эффекта)

В задачи данного исследования не входило определение предикторов течения ЛР СЛР. Факторы, которые могли бы модифицировать результаты проводимой терапии (прием лекарственных препаратов с лихенизирующим действием; наличие «белых» гиперкератотических паттернов ЛР СОР, в т.ч. с подозрением на озлокачествление; наличие системной патологии в декомпенсированной форме; низкая комплаентность к поддержанию стоматологического здоровья; беременность/лактация) исходно были отнесены к критериям исключения и отсутствовали у исследуемых пациентов.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Пилотный профиль исследования позволял на небольшой выборке пациентов с ЛР СОР получить предварительную информацию о терапевтической эффективности курсового лечения деструктивных форм лихеноидных поражений для проведения дальнейших высокоуровневых многоцентровых исследований в укрупненных выборках соответственно установленным наиболее чувствительным клиническим профилям.

Статистические методы

Статистическая обработка результатов исследования проведена методами параметрической статистики с расчетом среднего арифметического (M), стандартной ошибки среднего (m) для выборок, у которых нормальность числового распределения (количественные показатели) не отклонялась по критерию Колмогорова и Смирнова. Описательная статистика приведена в виде ($M \pm m$). Для таких выборок статистическую значимость различий средних значений рассчитывали по t -критерию Стьюдента для связанных совокупностей. При характеристике порядковых показателей или при отклонении закона распределения выборки от нормального закона распределения описательную статистику представляли в виде значения медианы и первого и третьего квартилей Me ($Q1-Q3$). Для таких выборок статистическую значимость различий значений медиан рассчитывали по критерию Вилкоксона для связанных совокупностей. Отличия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Статистический анализ данных выполняли в программе SPSS 13.0 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

В выборку включались пациенты с установленными и подтвержденными диагнозами ЛР СОР, обращавшиеся за медицинской помощью в региональный центр по лечению заболеваний слизистой оболочки рта и поликлиническое отделение многопрофильной клинической больницы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России. Включение пациентов осуществлялось в порядке их обращения при соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения, без каких-либо дополнительных условий. Из 56 пациентов, вошедших в выборку, 7 пациентов отказались от участия в исследовании.

Блок схема дизайна проведенного исследования представлена на рисунке 1.

Характеристики выборки (групп) исследования

В исследование включены 49 пациентов (15 мужчин и 34 женщины в возрасте от 47 до 68 лет, средний возраст пациентов в группе наблюдения составил $58,92 \pm 0,82$ года) с диагнозами: L23.0 — аллергический контактный стоматит/дерматит, вызванный металлами; K12.12 — стоматит, связанный с ношением зубного протеза, K12.14 — контактный стоматит, стоматит «ватного валика»; T81.50 — амальгамовая «татуировка»; L24.8 — простой контактный стоматит/периоральный дерматит, вызванный раздражающим действием продуктов гигиены полости рта.

Основные результаты исследования

Установлено что, лихеноидные поражения мукопародонтального комплекса чаще (34; 69,4%) выявлялись у женщин, чем у мужчин. Согласно классификации МКБ-10 ЛР СОР чаще (27; 55,1%) проявлялись как аллергический контактный стоматит, вызванный металлами конструкций

² Гилева О.С., Халилаева Е.В., Либик Т.В., Подгорный Р.В., Халявина И.Н., Гилева Е.С. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49-RU. *Уральский медицинский журнал*. 2009;82 (6):106–111.

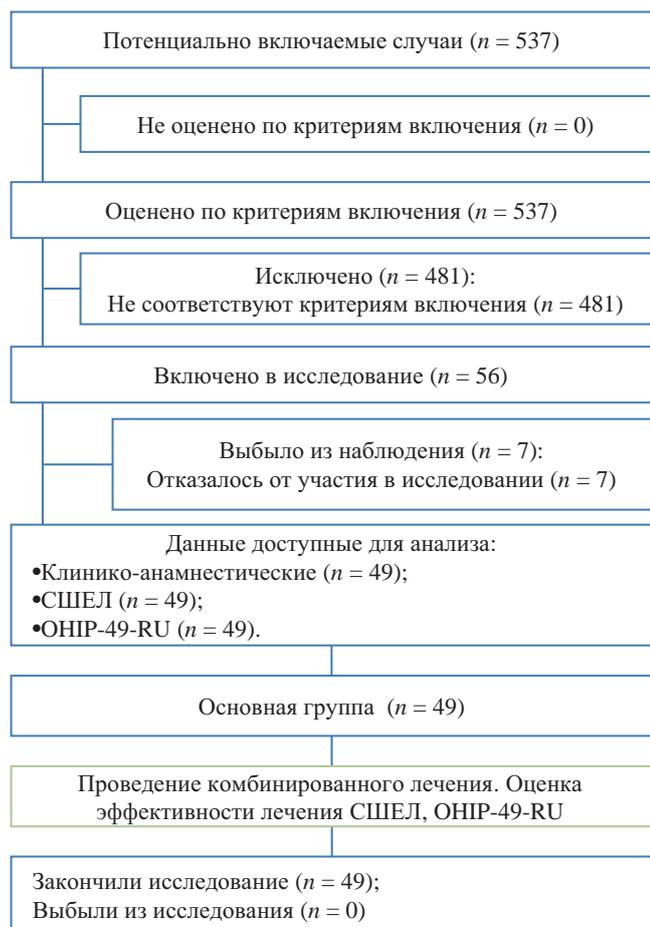


Рис. 1. Блок-схема проведенного исследования
Примечание: блок-схема выполнена авторами (согласно рекомендации STROBE). Сокращения: СШЭЛ — суммарная шкала эффективности лечения; ОНП-49-РУ — Oral Health Impact Profile-49-РУ («Профиль влияния стоматологического здоровья»).

Fig. 1. Schematic diagram of the scientific layout
Note: performed by the authors (according to STROBE recommendations). Abbreviations: СШЭЛ — total scale of treatment efficacy; ОНП-49-EN — Oral Health Impact Profile-49-RU.

Таблица 1. Интегральный и пошкаловые показатели суммарной шкалы эффективности лечения (СШЭЛ) у пациентов группы наблюдения до и после проведенного лечения
Table 1. Integral and scale indicators of the total scale of treatment efficacy (СШЭЛ) in patients of the observation group before and after treatment

Показатели Точки наблюдения	Пошкаловые показатели СШЭЛ			Интегральный показатель СШЭЛ, баллы Me (Q1–Q3)
	Площадь участка поражения, см ² (M ± m)	Спонтанная боль (VAS), баллы Me (Q1–Q3)	Индукцированная боль (VAS), баллы Me (Q1–Q3)	
До лечения (n = 49)	8,09 ± 0,69	2,0 (1,5–3,0)	3,0 (2,0–3,0)	6,0 (4,0–7,0)
После лечения (n = 49)	2,98 ± 0,33	0,0 (0,0–1,0)	1,0 (0,0–1,0)	1,0 (1,0–2,0)
Критерий значимости различий, p	p < 0,001*	p < 0,001**	p < 0,001**	p < 0,001**

Примечание: таблица выполнена авторами; * — по критерию Стьюдента для зависимых выборок, ** — по критерию Вилкоксона для зависимых выборок. Сокращения: СШЭЛ — суммарная шкала эффективности лечения.
Note: compiled by the authors; * — according to the Student's t-test for matched samples, ** — according to the Wilcoxon's t-test for matched samples. Abbreviations: СШЭЛ — total scale of treatment efficacy.

зубных протезов (преимущественно металлокерамические мостовидные протезы) — L23.0, простым контактным стоматитом/периоральным дерматитом, вызванным раздражающим действием продуктов гигиены полости рта — L24.8 (9; 18,4%), а также стоматитом, связанным с ношением зубных протезов (из акрилата), наличием композитных реставраций — K12.12, K12.14 (13; 26,5%).

У пациентов доминировал (36; 73,5%) эрозивно-язвенный клинический паттерн, проявляющийся резко болезненными эрозивными и/или язвенными, чаще односторонними сливными эрозиями или язвами в зоне топографической привязанности к конструкции зубного протеза/реставрации. У 18,4% лиц с ЛР, обусловленными аллергизирующим и раздражающим действием активных ингредиентов продуктов гигиены полости рта (в основном зубные пасты и жевательные резинки с перечной мятой), чаще определялись разлитые эритематозные участки СОР, проявляющиеся выраженным болевым, ксеростомическим и парестетическим симптомами.

Исходно площадь зон «красных» лихеноидных поражений составила 8,09 ± 0,69 см² в среднем на один клинический случай, выраженность болевого симптома по VAS составляла в виде медиан 2,0 (1,5–3,0) балла и 3,0 (2,0–3,0) балла по показателям спонтанной и индуцированной боли соответственно. Интегральный показатель СШЭЛ составил до лечения в виде медианы 6,0 (4,0–7,0) балла. Клинические симптомы проявлялись снижением стоматологических составляющих качества жизни по индексу ОНП-49-РУ до 83,11 ± 2,58 балла.

По завершении комплексного лечения у пациентов группы наблюдения фиксировали положительный эффект комплексного лечения пациентов с ЛР СОР, объективизированный с помощью СШЭЛ, медиана показателя которой статистически значимо (p < 0,001) снизилась со значений медианы 6,0 (4,0–7,0) балла (до лечения) до значений медианы с квантилями 1,0 (1,0–2,0) балла (после лечения). Для углубленной оценки динамики показателя СШЭЛ, определения особенностей противовоспалительного, анальгезирующего и заживляющего действия апробируемых

лечебных комплексов у пациентов с ЛР СОР проведен динамический анализ внутришкаловых показателей СШЭЛ: VAS-боли (выраженность спонтанного и индуцированного болевого симптома) и площади эрозивно-язвенных дефектов. Пошкаловые показатели представлены в таблице 1.

Визуально и люминесцентно выявляли значительное сокращение площади участков поражения (рис. 2).

К концу курса терапии у 59,1% пациентов исчезли клинические проявления заболевания. У 20 (40,9%) па-

циентов к концу курса комплексной терапии площадь участков поражения составила $2,98 \pm 0,33 \text{ см}^2$ против $13,1 \pm 0,75 \text{ см}^2$ до начала лечения ($p < 0,001$), причем изначально патология СОР у них протекала по эрозивно-язвенному паттерну. В целом по группе убыль площади поражения составила 63,2% ($8,09 \pm 0,69 \text{ см}^2$ против $2,98 \pm 0,33 \text{ см}^2$ до и после лечения соответственно при статистической значимости $p < 0,001$). Выраженность спонтанного и индуцированного болевого симптома также значимо ($p < 0,001$) снизилась.

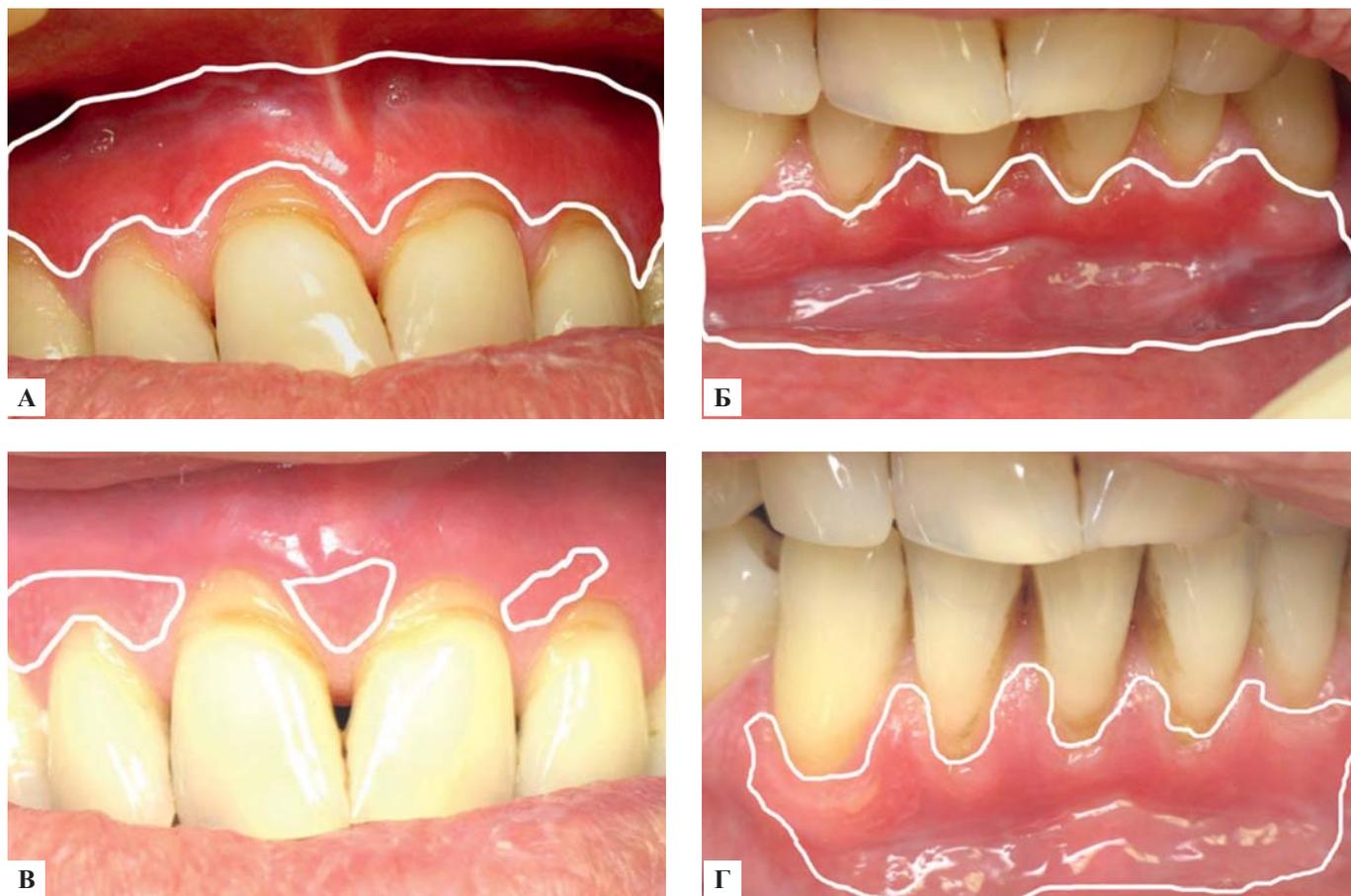


Рис. 2. Пациент, 52 года. Диагноз: L24.8 — простой контактный стоматит, вызванный раздражающим действием продуктов гигиены полости рта. Состояние слизистой оболочки полости рта (СОР) до начала лечения: гиперемия и эрозии (выделено фигурой), 31, 32, топографический код по ВОЗ (ТК ВОЗ); субъективные жалобы на боль (спонтанную и индуцированную) в полости рта; СШЭЛ = 8 баллов; ОНП-49-РУ = 84 балла (А, Б). Состояние СОР после проведенного лечения (на 10-й день): СОР по 31, 32 ТК ВОЗ физиологической окраски, сохраняются единичные папулезные элементы по 31 ТК ВОЗ. Эффективность проведенного лечения субъективно оценивается как «значительное улучшение»; СШЭЛ = 0 баллов; ОНП-49-РУ = 37 баллов (В, Г)

Примечание: рисунки выполнены авторами. Сокращения: СШЭЛ — суммарная шкала эффективности лечения; СОР — слизистая оболочка полости рта; ОНП-49-РУ — Oral Health Impact Profile-49-RU («Профиль влияния стоматологического здоровья»).

Fig. 2 (A–G). Patient, 52 years. Diagnosis: L24.8 — simple contact stomatitis induced by amycytic effect of oral hygiene products. Oral mucosa before treatment: hyperemia and erosions (indicated by a figure) 31, 32 topographic code according to World Health Organization, WHO (International Classification of Health Interventions, ICHI); complaints about pain (spontaneous and induced) in the oral cavity; СШЭЛ = 8 points; ОНП-49-РУ = 84 points (A, B). Post-treatment status of oral mucosa (on day 10): Oral mucosa is of physiological color, according to ICHI 31, 32; single papular elements according to ICHI 31. The treatment efficacy is personally evaluated as “significant improvement”; СШЭЛ = 0 points; ОНП-49-РУ = 37 points (B, G)

Note: performed by the authors. Abbreviations: СШЭЛ — total scale of treatment efficacy; ОНП-49-РУ — Oral Health Impact Profile-49-RU.

К концу срока наблюдения только у 24,5% (12 пациентов) наблюдались ощущения дискомфорта в состоянии покоя, у 40,8% (20 пациентов) — быстропроходящее чувство жжения СОР при приеме раздражающей пищи. По субъективным мнениям пациентов эффективность комплексного лечения была оценена как «значительное улучшение» в 93,9% (46 пациентов) случаев. У 3-х пациентов в процессе лечения возникли осложнения в виде присоединения грибковой инфекции, что повлияло на субъективную оценку пациентом результатов лечения и было оценено ими по критерию «слабое улучшение».

Положительная клиническая динамика по суммарной шкале эффективности лечения сопровождалась достоверным ($p < 0,001$) улучшением стоматологических показателей качества жизни пациентов по индексу «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНП-49 RU с $83,11 \pm 2,58$ балла до лечения до $39,94 \pm 0,86$ балла после лечения.

Дополнительные результаты исследования

Не получены.

Нежелательные явления

Не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Значимым результатом проведенного исследования являются полученные исследователями данные об эффективности комплексного (фармако-, физиотерапия) лечения пациентов с лихеноидными реакциями мукопародонтального комплекса, объективизированные по суммарной шкале эффективности лечения и индексу ОНП-49-RU.

Ограничения исследования

Не выявлены.

Интерпретация результатов исследования

Стоматологи различного профиля активно осваивают доказательную базу о частоте выявления, клинической симптоматики, принципах выявления, дифференциальной диагностике, рисках малигнизации и методах комплексного лечения пациентов с эрозивно-язвенными

и эритематозными формами лихеноидных поражений СОР и пародонта. Однако систематизированная информация о направлениях патогенетического лечения отдельных клинических форм ЛР СОР в отечественной литературе практически не представлена. Вместе с тем в многочисленных зарубежных публикациях последних лет констатируется, что в практике врача-стоматолога (преимущественно терапевта-стоматолога и ортопеда-стоматолога) при приеме пациентов с различными реактивными изменениями СОР все чаще возникают особые клинические ситуации, требующие знаний по проблематике лихеноидных кожно-слизистых поражений, навыков ассоциативного мышления, умений дифференциальной диагностики, взвешенного подхода к выбору диагностических тестов, объективной оценки их информативности для последующей верификации диагноза, прогнозирования течения заболевания, максимально раннего начала базовой и последующей поддерживающей терапии согласованно с врачом-дерматовенерологом, аллергологом-иммунологом и другими специалистами [8–15, 20–23].

Предложенный комплекс лечения 1-й и 4-й групп лихеноидных реакций СОР может широко использоваться в стоматологической практике, так как показал убедительную эффективность в настоящем клинико-социологическом исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, раннее выявление и корректная дифференциация различных форм лихеноидных поражений слизистой оболочки рта позволили своевременно приступить к лечению пациентов с лихеноидными реакциями полости рта по разработанному нами протоколу комплексного лечения (фармако- и физиотерапия), эффективность которого была подтверждена клинически по суммарной шкале эффективности лечения. Стоматологические параметры качества жизни по данным опросника ОНП-49-RU в динамике могут рассматриваться как показатель оценки эффективности проведенного лечения у пациентов с хронической патологией слизистой оболочки рта, в частности с лихеноидными реакциями мукопародонтального комплекса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- McParland H. Oral Lichenoid and Lichen Planus-like Lesions. *Prim Dent J.* 2016;5(1):34–39. <https://doi.org/10.1177/205016841600500103>
- Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(12):1523–1537. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2325-0>
- Netto JNS, Pires FR, Costa KHA, Fischer RG. Clinical features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: an oral pathologist's perspective. *Braz Dent J.* 2022;33(3):67–73. <https://doi.org/10.1590/0103-6440202204426>
- Nagaraj T, Saxena S, Nigam H, Sahu P, Biswas A. Oral lichenoid reaction on right buccal mucosa: A case report. Nagaraj T, editor. *Journal of Advanced Clinical & Research Insights.* 2018;5(2):56–57. <http://dx.doi.org/10.15713/ins.jcri.210>
- Khudhur AS, Di Zenzo G, Carrozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14(2):169–184. <https://doi.org/10.1586/14737159.2014.888953>
- Aminzadeh A, Jahanshahi G, Ahmadi M. A retrospective comparative study on clinico-pathologic features of oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *Dent Res J (Isfahan).* 2013;10(2):168–172. <https://doi.org/10.4103/1735-3327.113328>
- Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 2017;30(s1):S54–S67. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.121>
- Rotaru D, Chisnoiu R, Picos AM, Picos A, Chisnoiu A. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(6):198. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9328>
- González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. The importance of understanding the terminology on oral lichenoid lesions for future research: in reply. *Oral Oncol.* 2021;117:105282. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105282>
- Rahat S, Kashetsky N, Bagit A, Sachdeva M, Lytvyn Y, Mufti A, Maibach HI, Yeung J. Can We Separate Oral Lichen Planus from Allergic Contact Dermatitis and Should We Patch Test? A Systematic Review of Chronic Oral Lichenoid Lesions. *Dermatitis.* 2021;32(3):144–150. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000703>
- Tsushima F, Sakurai J, Shimizu R, Harada H. A case report of oral lichenoid lesions related to cross-reactivity between nickel and palladium. *Contact Dermatitis.* 2021;85(6):700–701. <https://doi.org/10.1111/cod.13932>
- Lu R, Zhou G. Oral lichenoid lesions: Is it a single disease or a group of diseases? *Oral Oncol.* 2021;117:105188. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105188>

13. Hosseinpour Sarmadi M, Taghavi Zonouz A, Bahramian A, Ghorbanhaghjo A, Javadzadeh F. Comparison of CEA and IgG serum levels in oral lichenoid lesions before and after treatment with topical corticosteroids. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2022;16(2):130–134. <https://doi.org/10.34172/joddd.2022.022>
14. Tsushima F, Sakurai J, Shimizu R, Kayamori K, Harada H. Oral lichenoid contact lesions related to dental metal allergy may resolve after allergen removal. *J Dent Sci*. 2022;17(3):1300–1306. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.11.008>
15. González-Moles MÁ, Ramos-García P. Oral lichen planus and related lesions. What should we accept based on the available evidence? *Oral Dis*. 2023;29(7):2624–2637. <https://doi.org/10.1111/odi.14438>
16. Гилева О.С., Либик Т.В. Сложные клинические варианты мукопародонтальных поражений: десквамативный гингивит. *Пермский медицинский журнал*. 2023;40(1):41–52. <https://doi.org/10.17816/pmj40141-52>
17. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2014;145(1):45–56. <https://doi.org/10.14219/jada.2013.10>
18. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol*. 2017;68:92–102. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.03.012>
19. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, Di Maio P, Spriano G, Pardiñas López S, Shanti RM. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):539–555. <https://doi.org/10.1002/hed.26006>
20. Suzuki T, Suemitsu M, Nakayama M, Taguchi C, Ukigaya M, Nakamura C, et al. Histopathological and Immunohistochemical Study of the Distinction between Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions. *Open Journal of Stomatology*. 2021;11(02):91–106. <http://dx.doi.org/10.4236/ojst.2021.112008>
21. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021;27(8):1862–1880. <https://doi.org/10.1111/odi.13704>
22. Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. *Front Pharmacol*. 2022;13:825266. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.825266>
23. Li JW, Li KY, Chan BWA, McGrath CP, Zheng LW. Rate of Malignant Transformation Differs Based on Diagnostic Criteria for Oral Lichenoid Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,277 Patients. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2537. <https://doi.org/10.3390/cancers15092537>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гилева Ольга Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-4289-6285>

Либик Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-9790-6700>

Рогожников Геннадий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-7812-6338>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Olga S. Gileva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-4289-6285>

Tatiana V. Libik — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-9790-6700>

Gennadii I. Rogozhnikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Professor of the Orthopedic Dentistry Department, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-7812-6338>

Гибадуллина Наталья Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0001-5475-3217>

Рогожников Алексей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-2402-6964>

Гавриленко Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-4360-4213>

Natalia V. Gibadullina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Russia.
<https://orcid.org/0000-0001-5475-3217>

Alexey G. Rogozhnikov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Assoc. Prof. of the Orthopedic Dentistry Department, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-2402-6964>

Maria S. Gavrilenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Therapeutic Dentistry and Propaedeutics of Dental Diseases, Perm State Medical University named after Academician E. A. Wagner, Russia.
<https://orcid.org/0000-0002-4360-4213>

