Учредители:
ФКУ «Объединенная редакция МВД России»,
ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России»,
ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь
войск национальной гвардии Российской Федерации»,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии
и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России

Издатель
ФКУ «Объединенная редакция МВД России»
Начальник **А.Л. Жебровский**

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-74764,
выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
11 февраля 2019 г.

Главный редактор журнала **И.В. Орлов**
Научный редактор, председатель редколлегии **В.Ф. Зубрицкий**

Подписной индекс
в каталоге «Почта России» ПИ008

Адрес редакции и издателя:
127434, г. Москва, Ивановский пр., 18

Тел.: (495) 619-79-42, (999) 011-42-44

Сайт: мвд.рф/медвестник;
e-mail: medvest@ormvd.ru, orlov1960@yandex.ru

Дизайн, компьютерная верстка и цветокоррекция **О.В. Карташовой**
Корректура текстов и перевод на английский язык **С.В. Ермаченок**

Плата за публикацию рукописей не взимается.

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК МВД

16+

Подписан в печать 15.11.2023. Формат 70x108/16. Усл. печ. листов 5. Заказ № 11906.
Отпечатано в ПСП-Принт (ИП Питикова Ю.В.),
192236, г. Санкт-Петербург, ул. Белы Куна, д. 32, тираж 1000 экз. Цена свободная.

Основоположник российского государственного здравоохранения

Рецензируемый научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК МВД

ISSN 2073-8080

Издается с ноября 2002 года

В НОМЕРЕ:

ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ
ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ
ХИРУРГИЯ
ПСИХИАТРИЯ И НАРКОЛОГИЯ
ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ
ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА
ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, СОЦИОЛОГИЯ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА
АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ
СУДЕБНАЯ МЕДИЦИНА

№ 6 2023
ТОМ CXXVII

Рецензируемый научно-практический журнал

№ 6, 2023 (том CXXVII)

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК МВД

Academic and research periodical “MIA Medical Bulletin”

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФКУ «Объединенная редакция МВД России»

ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России»

ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России

СОДЕРЖАНИЕ

Contents

Челюстно-лицевая хирургия
Вишнёва Н.В., Жмайло М.А., Яременко А.И., Ланина А.Н., Маслов Л.Б.
Применение компьютерного инжиниринга при планировании минимально инвазивного быстрого расширения верхней челюсти у взрослых пациентов
2

Maxillofacial surgery
Vishneva N., Zhmaylo M., Yaremenko A., Lanina A., Maslov L.
Computer engineering in planning minimally invasive rapid maxillary expansion in adult patients

Травматология и ортопедия
Абдрахманов Р.Р., Ивашкин А.Н., Фоминых Е.М., Гянджалиев Р.А., Абакиров М.Д.
Функциональные результаты комплексного хирургического лечения пациентов с открытыми переломами голени с применением живого эквивалента кожи
7

Traumatology and orthopedics
Abdrakhmanov R., Ivashkin A., Fominikh E., Giandzhaliev R., Abakirov M.
Functional results of complex surgical treatment of patients with open tibial fractures using living skin equivalents

Огаркова В.Л., Панков И.О.
Результаты консервативного лечения переломов дистального отдела костей голени
12

Ogarkova V., Pankov I.
The results of conservative treatment of distal tibial fractures

Хирургия
Зачиняев Г.В., Левчук А.Л.
Исследование гормонов стресса в периоперационном периоде у пациентов с желчнокаменной болезнью с позиции аллостатической нагрузки
15

Surgery
Zachinyaev G., Levchuk A.
Research of stress hormones during the perioperative period in patients with gallstone disease from the position of allostatic load

Психиатрия и наркология
Смирнова Н.Н., Соловьев А.Г., Ичитовкина Е.Г., Абрамов А.В.
Дифференцированная модель формирования толерантности к профессиональному стрессу у сотрудников полиции
21

Psychiatry and narcology
Smirnova N., Soloviev A., Ichitovkina E., Abramov A.
Differentiated model of formation of tolerance to professional stress in police officers

Внутренние болезни
Макоева Л.Д., Фомина К.А., Махнач Г.К., Анпилогова Н.В., Данилин А.Г.
Клинические проявления системной склеродермии. Роль и место легочных поражений (Случай из практики)
25

Internal diseases
Makoyeva L., Fomina K., Makhnach G., Anpilogova N., Danilin A.
Clinical manifestations of systemic scleroderma. Role and location of pulmonary lesions (Case Report)

Эндокринология
Ромашевский Б.В., Салухов В.В., Максим О.В., Шарыпова Т.Г., Золотухин Н.Н.
Особенности периоперационного ведения пациентов, получающих постоянную терапию глюкокортикоидами
31

Endocrinology
Romashevskiy B., Salukhov V., Maksim O., Sharypova T., Zolotukhin N.
Specifics of perioperative management of patients receiving continuous glucocorticoids therapy

Инфекционные болезни
Чернов В.С., Патлусов Е.П., Козлов К.В., Патлусова В.В.
Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей с тяжестью течения инфекции, вызванной *SARS-CoV-2*, у военнослужащих и сотрудников Росгвардии Уральского региона
38

Infectious disease
Chernov V., Patlusov E., Kozlov K., Patlusova V.
The relationship of clinical and laboratory indicators with the severity of the infection caused by *SARS-CoV-2* in military personnel and employees of the Russian National Guard of the Ural Region

Лучевая диагностика
Ализада Э.Э., Брюханов В.А., Ларина О.М., Коробкин А.С., Серова Н.С.
Лучевая диагностика редкого случая крупной холестеатомы пирамиды левой височной кости и левых отделов ската
43

Radiation diagnosis
Alizada E., Bryukhanov V., Larina O., Korobkin A., Serova N.
Diagnostic imaging of a rare case of large cholesteatoma of the petrous part of the left temporal bone and clivus left parts

Чеботарева Ю.Ю., Карпова Е.И., Привалова Е.Г., Андреев С.В., Зверев С.А.
Взаимодействие различных дермальных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты с бовгиалуронидазой азоксимером *in vitro* и *in vivo*
48

Chebotareva Yu., Karpova E., Privalova E., Andreev S., Zverev S.
Interaction of various hyaluronic acid based on dermal fillers with Bovhyaluronidaze azoximer *in vitro* and *in vivo*

Восстановительная медицина, медико-социальная реабилитация
Куликов А.Г., Гайдукова Т.Ю., Скворцова А.В.
Микродискэктомия: эффективность реабилитации с использованием природных и преформированных физических факторов
54

Restorative medicine, medical and social rehabilitation
Kulikov A., Gaidukova T., Skvortsova A.
Microdiscectomy: effectiveness of rehabilitation using natural and preformed physical factors

Общественное здоровье, социология, медико-социальная экспертиза
Шостак П.Г., Рубанова О.И., Лаврентьев А.В., Пепеляев Е.Г., Рамазанова А.Г.
Сравнительная характеристика структуры злокачественных новообразований у сотрудников органов внутренних дел отдельных регионов Российской Федерации
57

Public health, sociology, medical and social expertise
Shostak P., Rubanova O., Lavrent’ev A., Pepelyaev E., Ramazanova A.
Comparative characteristics of the malignant neoplasms structure of police officers from some regions of the Russian Federation

Березников А.В., Михайлов Д.Ю., Лебедева А.М., Шкитин С.О., Ефимов М.Д.
Посмертный диагноз: типовые нарушения, рекомендации по формулировке
62

Bereznikov A., Mikhaylov D., Lebedeva A., Shkitin S., Efimov M.
Pathologic diagnosis: typical mistakes, recommendations for formulation

Махова О.А.
Сбор данных об инцидентах в рамках мониторинга безопасности медицинских изделий
66

Makhova O.
Collecting data on incidents as a part of monitoring the safety of medical devices

Аллергология и иммунология
Абрамова Н.Д., Меремьянина Е.А., Свитич О.А.
Экспрессия и продукция антимикробных пептидов у лиц с тяжелым течением заболевания, вызванного *SARS CoV-2*
69

Allergology and immunology
Abramova N., Meremianina E., Svitich O.
Expression and production of antimicrobial peptides in individuals with severe disease caused by *SARS CoV-2*

Судебная медицина
Александрова Л.Г., Анисимов А.А., Латфуллина Р.Р., Зубрицкий В.Ф.
Клинический случай разрыва селезенки: судебно-медицинский аспект
74

Forensic medicine
Alexandrova L., Anisimov A., Latfullina R., Zubritskiy V.
Clinical case of spleen rupture: forensic aspect

К СВЕДЕНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Научно-практический журнал «Медицинский вестник МВД» включен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук, по следующим научным специальностям:

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия;
3.1.8. Травматология и ортопедия;
3.1.9. Хирургия;
3.1.12. Анестезиология и реаниматология;
3.1.13. Урология и андрология;
3.1.17. Психиатрия и наркология;
3.1.18. Внутренние болезни;
3.1.20. Кардиология;
3.1.23. Дерматовенерология;
3.1.25. Лучевая диагностика;
3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация;
3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза;
3.2.7. Аллергология и иммунология;
3.3.5. Судебная медицина.

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_2

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОГО ИНЖИНИРИНГА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ МИНИМАЛЬНО ИНВАЗИВНОГО БЫСТРОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

ВИШНЁВА Н.В.,
к.м.н., доцент кафедры стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, *dr.pnv25@yandex.ru*

ЖМАЙЛО М.А.,
ведущий инженер, старший научный сотрудник «Центра компьютерного инжиниринга» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», *zhmaylo@compmechlab.com*

ЯРЕМЕНКО А.И.,
д.м.н., профессор, президент Стоматологической ассоциации России, вице-президент Всероссийского общества специалистов в области челюстно-лицевой хирургии, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, *hirstom_pspbgmu@mail.ru*

ЛАНИНА А.Н.,
к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии, ортодонтии и гнатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, *sadis57@mail.ru*

МАСЛОВ Л.Б.,
д.ф.-м.н., доцент, ведущий научный сотрудник «Центра компьютерного инжиниринга» ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», *leonid-maslov@mail.ru*

В статье оцениваются характер деформации и уровень напряжений в верхней челюсти взрослого пациента при проведении ее аппаратурно-хирургического расширения путем проведения цифровых испытаний.

Ключевые слова: компьютерный инжиниринг, цифровые испытания, виртуальные испытания, биомеханика, метод конечных элементов, расширение верхней челюсти.

COMPUTER ENGINEERING IN PLANNING MINIMALLY INVASIVE RAPID MAXILLARY EXPANSION IN ADULT PATIENTS

Vishneva N., Zhmaylo M., Yaremenko A., Lanina A., Maslov L.

The article deals with the evaluation of deformation and maxillary stress levels of an adult patient during instrumental and surgical expansion through digital testing.

Key words: computer engineering, digital testing, virtual testing, biomechanics, finite element method, maxillary expansion.

Введение

Современный мир требует от взрослого человека соответствия целому ряду параметров. Он должен не только состояться в работе, вести активную социальную жизнь, но и иметь красивую представительную внешность. Голливудская улыбка при этом является визитной карточкой успеха, как говорится, must have для каждого. Но что делать, если прикус имеет серьезные отклонения от нормы? Например, слишком узкая верхняя челюсть, когда просто лечение на брекет-системе (без операции) не решит проблему?

Далеко не каждый пациент соглашается на проведение полноценной остеотомии челюсти, поскольку трезво осознает возможные осложнения и к тому же не хочет выпадать из ритма деловой жизни на время реабилитационного периода. Поэтому сегодня при сотрудничестве ортодонтов и челюстно-лицевых хирургов разработан ряд методик минимально инвазивного аппаратурно-хирургического расширения верхней челюсти у взрослых пациентов, позволяющих проводить операцию в амбулаторном формате с меньшим периодом реабилитации [1, 2, 3].

Поскольку современная медицина опирается на принцип доказательности, проведение любых медицинских манипуляций и/или операций подразумевает наличие фактов, аргументирующих целесообразность и результативность той или иной процедуры. Что касается изучения особенностей аппаратурно-хирургического расширения верхней челюсти для достижения оптимального результата, то в актуальной периодической литературе встречается описание нескольких методов, особенности которых хотелось бы коротко изложить.

1. Оценка параметров моделей на основе теории фотоупругости с помощью полярископа после выполнения распилов материала, имитирующего костную ткань, и активации ортодонтических аппаратов. Недостатком данного метода является сложность в имитации анатомических структур черепа фотоупругими моделями, отсутствие в них костных швов и периодонтальной связки. Помимо этого, есть различия в модуле упругости между костной тканью и фотоэластичными материалами [4].

2. Эксперименты на лабораторных животных. Исследование является крайне трудоёмким, а результаты, полученные на животных, сложно экстраполировать на человека [5].

3. Тестирование *in vitro* с использованием тензометрических датчиков, прикрепленных к костям черепа. Главным недостатком метода является отличие параметров сухой костной ткани биоматериала от параметров костной ткани живого человека. Некоторые исследователи делают акцент на том, что препараты, как правило, получены от людей старшей возрастной группы, к тому же утративших часть зубов. Основным препятствием для применения подобного метода в наше время является ужесточение требований этического комитета [6].

4. Компьютерный инжиниринг. Он представляет собой группу передовых технологий, основанных на совместном применении фундаментальных законов физики и численных методов, реализованных в специализированных программных системах инженерного анализа. При моделировании технических систем инструменты компьютерного инжиниринга позволяют отказаться от натурных испытаний и перейти к цифровым испытаниям с повышением экономической эффективности и без снижения результативности эксперимента.

Компьютерное моделирование и цифровые испытания (трехмерный анализ методом конечных элементов применительно к костной ткани) имеют следующие преимущества: абсолютная неинвазивность; точный расчёт величины напряжений в любой точке тела; графическая визуализация перемещений и деформаций; реализация любых схем нагружения в зависимости от клинической ситуации; повторение исследования неограниченное количество раз и полное отсутствие этических возражений.

Конечно-элементное моделирование и исследование напряженного состояния костной ткани наиболее проработаны в травматологии [7, 8]. Применительно к челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) данное направление представляется крайне интересным, но пока не слишком распространенным в силу его технической сложности [9, 10, 11, 12].

Цель и задачи исследования

Оценка характера деформации и уровня напряжений в верхней челюсти взрослого пациента при проведении расширения с применением индивидуального аппарата с накостной фиксацией и кортикотомией по вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти с двух сторон и выполнением пропила по срединному нёбному шву.

Задачей работы является апробация подхода применительно к целям ЧЛХ; внедрение цифровых испытаний в клиническую практику челюстно-лицевого хирурга.

Материалы и методы

С помощью вычислительного кластера и цифровой платформы разработки и применения цифровых двойников CML-Bench® специалистами ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого» было проведено компьютерное моделирование четырех клинических ситуаций расширения верхней челюсти за счёт применения ортодонтического аппарата с накостной фиксацией: № 1 – без хирургического вмешательства; № 2 – с проведением кортикотомии по вестибулярной поверхности верхней челюсти с двух сторон; № 3 – с выполнением пропила вдоль срединного нёбного шва; № 4 – с проведением кортикотомии по вестибулярной поверхности верхней челюсти с двух сторон и пропилом по срединному нёбному шву.

Методика цифровых испытаний состояла из шести шагов.

Первый шаг – сегментирование результатов мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) черепа пациента. Данная операция выполнялась в специализированной программной системе. При обработке МСКТ черепа имеются определенные сложности, связанные с описанием геометрического строения тонких костей в условиях невысокого разрешения результатов томографии. Результатом сегментирования является сеточная STL-модель, с которой осуществляется дальнейшая работа (*примечание:* STL – это аббревиатура от слова стереолитография, STereoLithography; изобретена Albert Consulting Group для 3D-систем в 1987 г.; STL-модель – это трёхмерная модель, применяемая как объект в аддитивных технологиях).

Второй шаг – обработка сеточной модели, полученной в результате сегментирования. В ходе данной операции устраняются различные дефекты геометрической модели, возникшие при сегментировании. Необходимость проведения обработки связана с определенными требованиями к процессу построения сетки со стороны инженерных программных систем.

На данном этапе работы учитываются такие особенности, как разделение кости на кортикальный и губчатый слои, а также слоистое строение зубов, поскольку все слои тканей имеют различные механические характеристики. Помимо этого, происходит добавление в модель отверстий и пропилов в костной ткани, соответствующих объему запланированной операции.

Третий шаг – добавление в модель искусственных объектов – таких, как пластиковые элементы аппарата для расширения верхней челюсти; винт для расширения срединного небного шва; четыре мини-винта

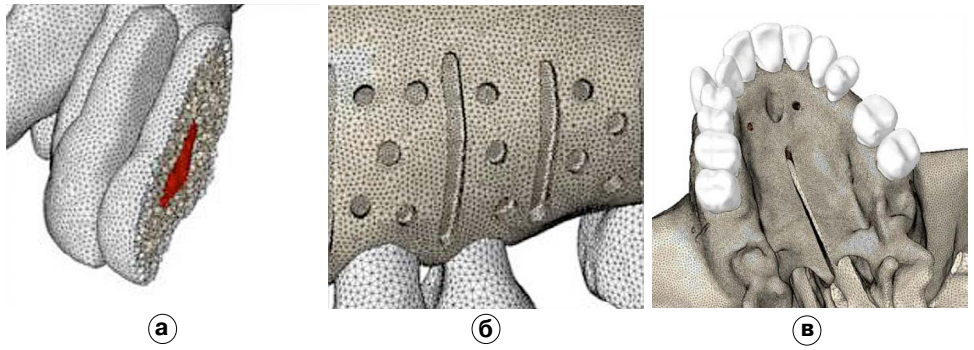


Рис. 1. **Создание конечно-элементной модели черепа.**

для фиксации аппарата. Данные объекты формируются с применением систем автоматизированного проектирования и других программных продуктов с использованием данных МСКТ.

Четвертый шаг – разработка конечно-элементной модели биомеханической системы. Метод конечных элементов – это численный метод, являющийся основой цифровых испытаний. С помощью данного метода становится возможным численное решение дифференциальных уравнений механики деформируемого твердого тела. Конечно-элементная модель, в отличие от геометрической модели, содержит в себе данные о механическом поведении материалов и нагрузках. В данной работе конечно-элементная модель содержала 5,5 млн элементов тетраэдральной формы с линейной интерполяцией перемещений и 3,3 млн степеней свободы (рис. 1). Характерный размер сетки вблизи челюсти – 0,3 мм, на отдалении от челюсти – 1,5 мм.

Пятый шаг – задание условий закрепления и нагружения объекта.

В рамках данной работы было проанализировано поведение костных структур верхней челюсти при расширении аппарата на 0,25 мм. Для повышения стабильности решения задачи в области контакта черепа с первым шейным позвонком реализовано полное закрепление, не оказывающее существенного влияния на результаты.

Шестой шаг – численное решение задачи.

Результаты и обсуждение

При оценке полей модуля вектора перемещений (м) для четырех клинических ситуаций выявлено, что результаты практически не зависят от проведения или непроведения кортикотомии по вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти. В то же время присутствует явная зависимость полей перемещений от пропила костной ткани вдоль срединного небного шва.

В условиях отсутствия пропила костной ткани вдоль срединного небного шва перемещения носят локальный характер. При наличии пропила перемещения глобально распределены во всех областях черепа.

На полях перемещений в трансверзальном направлении можно увидеть, что при отсутствии пропила вдоль срединного небного шва перемещения локализуются в области винта ортодонтического аппарата, в то время как структуры челюсти остаются практически неподвижными. При наличии пропила вдоль срединного небного шва заметны перемещения костных структур верхней челюсти в боковых отделах слева и справа.

Количественное сравнение величин расширения верхней челюсти в четырех рассматриваемых клинических ситуациях представлено на рис. 2 (сс. 4–5), где для большей наглядности перемещений скрыт дистрактор.

Необходимо отметить, что при отсутствии пропила костной ткани по срединному нёбному

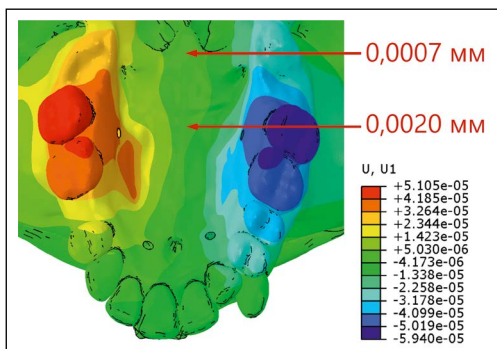


Рис. 2 а. **Перемещения в трансверзальной плоскости (м) без хирургического вмешательства.**

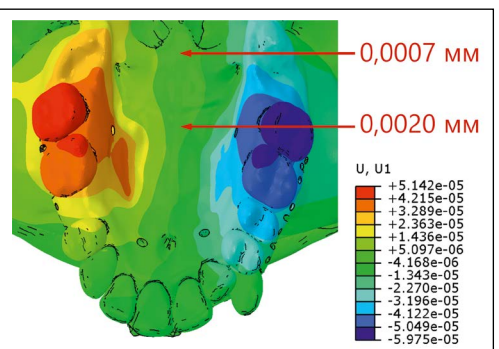


Рис. 2 б. **Перемещения в трансверзальной плоскости (м) с кортикотомией по вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти с двух сторон.**

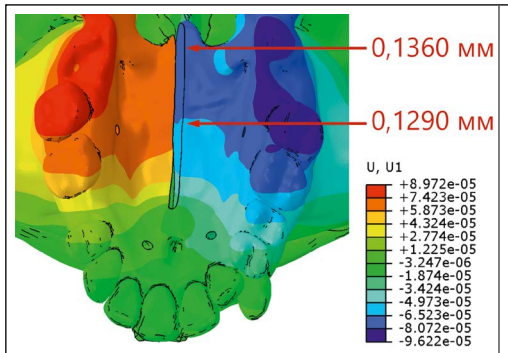


Рис. 2 в. **Перемещения в трансверзальной плоскости (м) с пропилом по срединному небному шву.**

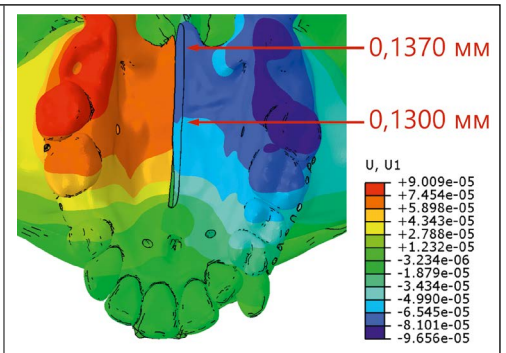


Рис. 2 г. **Перемещения в трансверзальной плоскости (м) с пропилом по срединному небному шву и кортикотомией по вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти с двух сторон.**

шву расширение верхней челюсти в трансверзальном направлении настолько мало, что этим можно пренебречь. В то же время при наличии пропила костной ткани по срединному нёбному шву имеет место заметное расширение верхней челюсти, влияние на которое со стороны кортикотомии по вестибулярной поверхности верхней челюсти достаточно мало. Также хотелось бы отметить, что величина фактического расширения верхней челюсти приблизительно в 2 раза меньше величины расширения, заложенного в винт ортодонтического аппарата. Этот факт является следствием того, что расширение аппарата передается через костную ткань, имеющую определенную податливость.

Поля эквивалентных напряжений также подтверждают тот факт, что выполнение пропила по срединному нёбному шву является более эффективной манипуляцией, чем проведение кортикотомии по наружной поверхности верхней челюсти слева и справа (рис. 3). Рис. 3а и 3б, иллюстрирующие поля эквива-

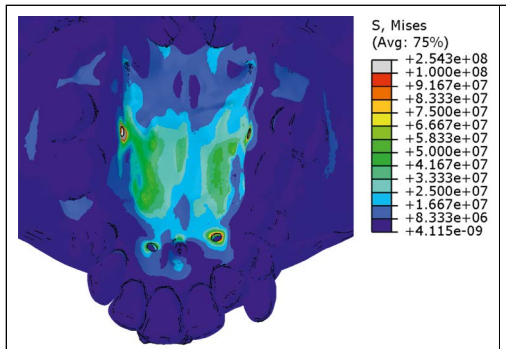


Рис. 3 а**. Эквивалентные напряжения по Мизесу (Па) без хирургического вмешательства.**

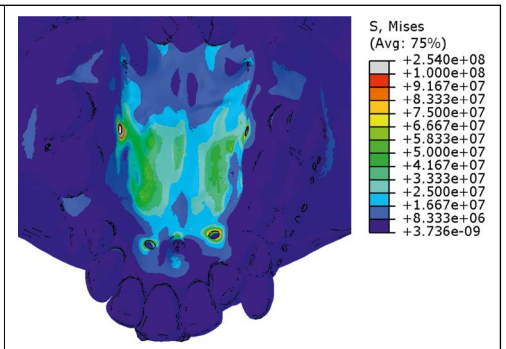


Рис. 3 б. **Эквивалентные напряжения по Мизесу (Па) с кортикотомией по вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти с двух сторон.**

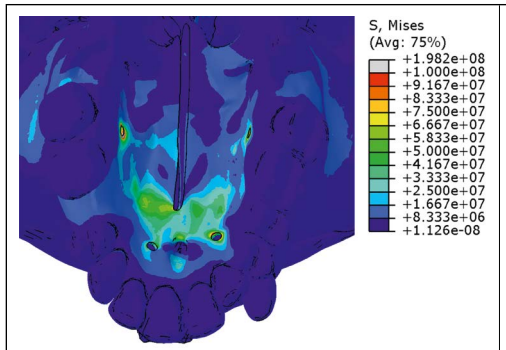


Рис. 3 в. **Эквивалентные напряжения по Мизесу (Па) с пропилом вдоль срединного нёбного шва.**

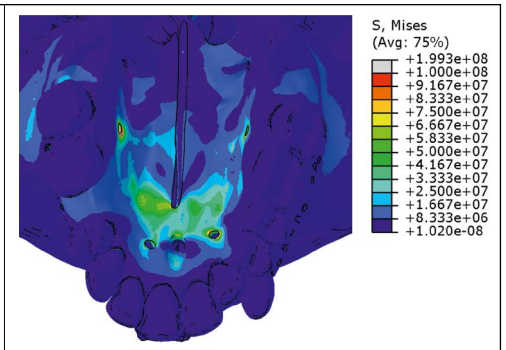


Рис. 3 г. **Эквивалентные напряжения по Мизесу (Па) с пропилом по срединному нёбному шву и кортикотомией по вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти с двух сторон.**

лентных напряжений по Мизесу в клинических ситуациях №№ 1 и 2, демонстрируют, что расширение ортодонтического аппарата приводит к распределению напряжений вдоль всего нёба, то есть фактически усилие со стороны аппарата расходуется на нагружение костной ткани. В свою очередь, в клинических ситуациях №№ 3 и 4 (рис. 3в и 3г, с. 5) при наличии пропила по срединному нёбному шву напряжения локализуются на нёбе вблизи резцов, что подтверждает эффективность данной манипуляции.

Важно отметить, что во всех рассматриваемых примерах уровень механических напряжений в корнях зубов и соответствующих областях верхней челюсти является небольшим, что может свидетельствовать о достаточно низком риске развития резорбции корней зубов верхней челюсти.

При оценке полей напряжений во всём черепе выявлено, что напряжения, вызванные воздействием ортодонтического аппарата, носят локальный характер. Это может свидетельствовать о том, что подобная техника лечения практически не влияет на области черепа, удалённые от места установки дистрактора, обусловливая снижение вероятности послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Компьютерный инжиниринг является эффективным инструментом для проведения *in vitro* оценки механического состояния объектов применительно к ЧЛХ.
2. При использовании данного подхода возможна многовариантная оценка эффекта от проводимых операций.
3. Величина фактического раскрытия срединного нёбного шва заметно меньше величины расширения, заложенной в дистрактор из-за конечной жёсткости тканей черепа.
4. Влияние кортикотомии по вестибулярной поверхности альвеолярного отростка верхней челюсти на величину расширения срединного нёбного шва является малым.
5. Напряжения костной ткани в области корней зубов верхней челюсти достаточно низкие, что может способствовать снижению риска резорбции корней на фоне лечения, проводимого по методике, описанной в данной работе.

Литература

1. Андрещев А.Р., Мишустина Ю.В., Николаев А.В. Стратегия и тактика аппаратурно-хирургического лечения пациентов с сужением челюстей. – СПб., 2016. – 40 с.

2. Николаев А.В., Андрещев А.Р., Кутукова С.И. Сравнение биомеханики хирургически ассоциированного расширения нёба при использовании дистракционных аппаратов с назубным и накостным типами фиксации // Стоматология. – 2017. – № 5. – С. 48–55.

3. Яременко А.И., Чибисова М.А., Зубарева А.А. и др. Минимально инвазивное хирургическое расширение верхней челюсти у взрослых пациентов за счет применения аппарата с накостной фиксацией // Институт стоматологии. – 2022. – № 1. – С. 16–17.

4. Júnior S.M.L., Moraes M., Asprino L. Photoelastic analysis of stress distribution of surgically assisted rapid maxillary expansion with and without separation of the pterygomaxillary suture. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 1771–1775. doi: 10.1016/j.joms.2010.07.035

5. Vardimon D., Brosh T., Spiegler A. et al. Rapid palatal expansion. Part 2: Dentoskeletal changes in cats with patent versus synostosed midpalatal suture // American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 1998. 113 (5): 488–497. doi: 10.1016/s0889-5406(98)70259-8

6. Elias C.N., Fernandes D.J., Zanivan D.S. et al. Extensiometric analysis of strain in craniofacial bones during implant-supported palatal expansion // Journal of Mechanical Behavior of Biomedical Materials. 2017; (76): 104–109. doi: 10.1016/j.jmbbm.2017.05.028

7. Маслов Л.Б., Дмитрюк А.Ю., Жмайло М.А. и др. Конечно-элементный анализ напряженно-деформированного состояния эндопротеза тазобедренного сустава при ходьбе // Российский журнал биомеханики. – 2021. – № 4. – С. 414–433.

8. Nemov A., Ermolenko N., Borovkov A. et al. Simulation of mechanical behaviour of the plate for osteosynthesis: loads and computational approach. Series on biomechanics. 2018; 32 (1): 30–37.

9. Тверье В.М., Няшин Ю.И., Никитин В.Н., Оборин Л.Ф. Механическое давление как основа биомеханического моделирования зубочелюстной системы человека // Российский журнал биомеханики. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 24–35.

10. Hartono N., Soegiharto B.M., Widayati R. The difference of stress distribution of maxillary expansion using rapid maxillary expander (RME) and maxillary skeletal expander (MSE) – a finite element analysis. Prog Orthod. 2018; 19 (1): 33. doi: 10.1186/s40510-018-0229-x

11. Kumar A., Ghafoor H., Khanam A. A comparison of three-dimensional stress distribution and displacement of nasomaxillary complex on application of forces using quad-helix and nickel titanium palatal expander 2 (NPE2): a FEM study. Prog Orthod. 2016; 17 (1):17. doi: 10.1186/s40510-016-0131-3

12. Möhlhenrich S.C., Modabber A., Kniha K. et al. Simulation of three surgical techniques combined with two different bone-borne forces for surgically assisted rapid palatal expansion of the maxillofacial complex: a finite element analysis. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2017; 46 (10): 1306–1314. doi: 10.1016/j.ijom.2017.05.015

■

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_7

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОТКРЫТЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ ГОЛЕНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЖИВОГО ЭКВИВАЛЕНТА КОЖИ

АБДРАХМАНОВ Р.Р.,
к.м.н., врач – травматолог-ортопед АО «Клиника К+31», *rinat.abdr@gmail.com*

ИВАШКИН А.Н.,
д.м.н., профессор, заведующий травматологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», профессор кафедры травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», профессор кафедры хирургии повреждений с курсом военно-полевой хирургии ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», полковник мед. службы запаса, *doctor-alik@yandex.ru*

ФОМИНЫХ Е.М.,
к.м.н., доцент, заведующий отделением гнойной хирургии Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве», профессор кафедры хирургии повреждений с курсом военно-полевой хирургии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», подполковник мед. службы запаса, *fominih3@mail.ru*

ГЯНДЖАЛИЕВ Р.А.,
врач – травматолог-ортопед ГБУЗ г. Москвы «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», соискатель кафедры травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», *dr_ramin@bk.ru*

АБАКИРОВ М.Д.,
д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», *medetbek@mail.ru*

Авторами выполнено сравнение функциональных результатов двух методов пластики дефекта мягких тканей при открытых переломах голени – живого эквивалента кожи и аутодермопластики. Живой эквивалент кожи – это оригинальный российский трехслойный биоинженерный препарат, содержащий фибробласты и кератиноциты, коллагеный гель на синтетической основе. Проводилось также сравнение функциональных результатов в двух группах пациентов, при этом оценивались: уровень боли, длительность заживления раны, осложнения, выполнение функциональных тестов, удовлетворенность больных и их трудоспособность.

Ключевые слова: живой эквивалент кожи, аутодермопластика, открытый перелом голени, пластика раны.

FUNCTIONAL RESULTS OF COMPLEX SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH OPEN TIBIAL FRACTURES USING LIVING SKIN EQUIVALENTS

Abdrakhmanov R., Ivashkin A., Fominikh E., Giandzhaliev R., Abakirov M.

The study is assessing functional results of two methods of wound plasty of open tibial fractures (living skin equivalents and autodermoplasty). The living skin equivalent is an original Russian bioengineered three-layer construction containing fibroblasts and keratinocytes, synthetic collagen gel. Functional results were compared in terms of pain intensity, wound healing time, complications, functional testing, patient satisfaction and working ability.

Key words: living skin equivalent, autodermoplasty, open tibial fracture, wound plasty.

Введение

Российский биоинженерный препарат – живой эквивалент кожи (ЖЭК) – был создан в Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН [1], а позднее усовершенствован с получением патента [2]. ЖЭК имеет в составе жизнеспособные кератиноциты в верхнем слое, фибробласты, внесенные в коллагеновый гель, и в основании – полимерную сетку. ЖЭК исследован в нескольких работах, используется для заживления ран и трофических язв, стимулирует эпителизацию, может применяться в один этап, при этом аутотрансплантация не требуется [3]. Это значимое преимущество ЖЭК, так как большинство дермальных эквивалентов не обладает

пролиферативной активностью, требует этапной кожной пластики [4, 5].

Разработка и внедрение новых клеточных методик лечения обширных дефектов кожи требуют сравнения с «золотым стандартом» – аутодермопластикой [5, 6]. При этом интересны не только приживление трансплантата и восстановление кожи, но и функциональные результаты, работоспособность и удовлетворенность пациента после проводимого лечения.

Цель исследования

Оценить функциональные результаты комплексного хирургического лечения пациентов с открытыми переломами голени и доказать не меньшую эффективность ЖЭК в сравнении с аутодермопластикой.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии включения

Сравнительное когортное нерандомизированное многоцентровое исследование проводили в период с 2015 по 2020 г. под эгидой кафедры травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Всего поступило и пролечено 248 пациентов с открытыми переломами большеберцовой и малоберцовой костей в трех кафедральных клиниках г. Москвы: ГКБ № 31, ГКБ им. В.В. Виноградова и Госпитале для ветеранов войн № 2.

В исследование включены 108 пациентов в соответствии со следующими критериями:

- совершеннолетний пациент до 60 лет,
- открытый перелом костей голени типа 2 или 3А по Густило – Андерсену,
- ширина или длина раны до 10 см,
- наличие информированного согласия на включение в исследование и готовность к прохождению контрольных осмотров в срок до 12 мес. после операции.

Критерии исключения:

- открытые переломы типа 1, 3В и 3С по Густило – Андерсону,
- линейные размеры раны более 10 см,
- глубокие дефекты, требующие применения кожно-мышечных, кожно-фасциальных лоскутов,
- тяжелое состояние, делающее невозможным оперативное лечение,
- энцефалопатия, хронический алкоголизм, которые препятствуют выполнению рекомендаций и наблюдению.

Все пациенты были информированы о проводимом исследовании и подписали согласие на участие в нем. Этапное наблюдение проводили в течение госпитализации, а также через 3, 6, 12 мес. после операции.

Этапы хирургического лечения

Всем пострадавшим с открытыми переломами большеберцовой и малоберцовой костей, начиная с приемного отделения, проводили эмпирическую антибиотикотерапию, обезболивание, интенсивную терапию, профилактику столбняка. В операционной проводили первичную хирургическую обработку раны (ПХО) и первичный остеосинтез аппаратом внешней фиксации (АВФ). На следующий день выполняли вторичную хирургическую обработку (ВХО) и монтировали систему для лечения раны отрицательным давлением. Продолжали терапию, антикоагулянтную профилактику.

После проведенного курса вакуумной терапии на очередной перевязке оценивали готовность раневой поверхности к трансплантации. Сочные яркие грануляции, развитие краевой эпителизации, отсутствие признаков воспаления, фибринового налета, отечности краев раны – все эти критерии давали возможность перейти к следующему этапу хирургического лечения. Для окончательного остеосинтеза применяли кольцевой АВФ по Илизарову либо «Модульное устройство для внеочагового остеосинтеза переломов длинных трубчатых костей» на основе аппарата Илизарова *(патент RU 2 629 325 C1, владельцы патента: Ивашкин А.Н. (автор), Загородний Н.В., Дубров В.Э., Хрупкин В.И., Артемьев А.А., Иванов П.А., Жолинский А.В.)* [7]. В ходе симультантной операции, после завершения остеосинтеза, выполняли укрытие раневой поверхности.

Пациенты были разделены на две группы исследования – по способу пластики раны. Пациентам из *группы 1* (n=51) выполняли реконструкцию дефекта кожи за счет ЖЭК, а из *группы 2* (n=57) – за счет расщепленного кожного аутотрансплантата.

Методы исследования

Изучали половозрастной и социальный составы больных, тяжесть и локализацию переломов, площадь ран у пациентов из обеих групп. Для оценки ближайших результатов изучали сроки заживления раны, длительность госпитализации, интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), ранние осложнения. В отдаленном периоде сравнивали сроки ношения АВФ, сращения перелома, инвалидизацию, отдаленные осложнения, выполнение функционального теста Timed Up and Go (TUG), удовлетворенность пациента после проведенного лечения.

TUG-тест проводили в кабинете: больной в исходном положении сидел на стуле без подлокотников. При выполнении испытания он самостоятельно вставал со стула, проходил дистанцию 3 м до отметки на полу, разворачивался, возвращался и садился на стул. Тест проводили 2 раза, измеряли время секундомером, заносили в базу лучшее время. Референсные значения для здоровых людей разного возраста были получены в работе Kear B.M. et al. [8] и отображены в табл. 1 на с. 9.

Для оценки удовлетворенности функциональным исходом хирургического лечения через 1 год после операции больных спрашивали: *«Насколько Вы удовлетворены работоспособностью, опорной функцией поврежденной ноги?»* Функциональное состояние конечности пациенты оценивали субъективно: полностью удовлетворен (4 балла), частично удовлетворен (3 балла), скорее не удовлетворен (2 балла), полностью не удовлетворен (1 балл). Под удовлетворительным функциональным результатом подразумевали ответы пациента на 4 или 3 балла (полностью или частично удовлетворен).

Таблица 1

Нормальные значения выполнения TUG-теста (по Kear B.M., 2017)

Возраст	Среднее время, сек.	Стандартное отклонение, сек.	95% ДИ, сек.
20–29	8,57	1,40	8,175–8,968
30–39	8,56	1,23	8,211–8,910
40–49	8,86	1,88	8,329–9,40
50–59	9,90	2,29	9,253–10,553

Обработку статистических данных выполняли в программе Statistica 10 (StatSoft, Россия). Объем выборки заранее не определяли. Соответствие выборки нормальному распределению определяли по критерию Шапиро-Уилка. При нормальном распределении переменных значения были представлены в виде арифметической средней и среднеквадратичного отклонения (M±σ). При распределении данных, отличном от нормального, – в виде медианы и межквартильного размаха. Для межгруппового сравнения и определения значимости различий применяли t-критерий Стьюдента для нормально распределенных величин. U-критерий Манна – Уитни применяли в группах с распределением, отличным от нормального. В зависимых группах использовали для сравнения критерий Уилкоксона. Различия качественных переменных определяли по методу Хи-квадрат. Статистически значимыми различиями считали при p-value <0,05.

Результаты и обсуждение

Группы были сравнимы по половозрастному составу, индексу массы тела (ИМТ) и особенностям полученной травмы (табл. 2).

Сравнение продолжительности хирургической пластики раны показывает преимущества применения ЖЭК (табл. 3). Полное заживление раны при использовании ЖЭК происходило дольше, чем после аутодермопластики, однако срок госпитализации был меньше. При неосложненном течении послеоперационного периода на 15-е сутки после трансплантации ЖЭК большинство пациентов группы 1 наблюдали амбулаторно, в то время как пациентам группы 2 требовались уход за донорской областью, контроль болевого синдрома, поэтому сроки выписки затягивались. В похожем исследовании Li M.X. [9] при лечении ран с обнажением сухожилий применяли первым этапом двухслойную искусственную кожу, а вторым этапом – аутодермопластику, при этом эпителизация наступала через 11,9±2,8 дней. В случае применения ЖЭК второй этап операции не требуется, необходимости дополнительной хирургической травмы нет.

Применение ЖЭК выгодно отличалось от аутодермопластики по интенсивности боли в конечности в послеоперационном периоде. До пластики раны и окончательного остеосинтеза выраженность болевого синдрома в конечности определялась характером травмы и предыдущих вмешательств. Таким образом, на этом этапе уровень боли был сравнимым в двух груп-

Таблица 2

Основные клинические характеристики пациентов

Пациенты	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=57)	P-value
Клиническая характеристика групп			
Возраст, лет	41,9±3,5	44,2±2,5	0,738*
Мужчины, n (%)	32 (62,7)	39 (68,4)	0,542**
Женщины, n (%)	19 (37,3)	18 (31,6)	
Соотношение м/ж	1,68	2,17	0,080**
ИМТ, кг/м²	28,3±1,5	29,9±1,3	0,255*
Локализация ран			
Верхняя треть голени, n (%)	8 (15,7)	10 (17,5)	0,513**
Средняя треть голени, n (%)	25 (49,0)	23 (40,3)	
Нижняя треть голени, n (%)	31 (60,8)	28 (49,1)	
Площадь ран, см²	51,1±3,6	60,2±5,8	0,085*
Число раневых дефектов	1,4±0,2	2,8±0,9	0,078*

Примечания: * – по методу Манна – Уитни, ** – по методу Хи-квадрат.

Таблица 3

Ближайшие результаты лечения

Пациенты	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=57)	P-value*
Продолжительность курса вакуумной терапии, сут.	6,6±2,0	7,0±2,2	0,281
Продолжительность операции пластики раны, мин.	18,2±4,8	35,5±14,8	<0,001
Полная эпителизация раны, сут.	25,5±6,3	19,6±4,7	0,035
Срок госпитализации, сут.	24,8±5,2	29,1±4,1	0,042

Примечание: * – по методу Манна – Уитни.

пах, а в послеоперационном периоде в группе 1 прослеживалась значимо меньшая интенсивность боли по шкале ВАШ вплоть до 10 суток после операции (табл. 4).

Среди ранних осложнений после пластики раны в обеих группах отмечались скопление крови и серозной жидкости под трансплантатом, раневые инфекции, тромбозы глубоких вен голени (табл. 5).

Была отмечена значимо меньшая общая частота развития местных осложнений при использовании ЖЭК, по сравнению с аутодермопластикой. В группе 1 реже наблюдались поверхностная раневая инфекция с лизисом трансплантата (p=0,028) и глубокая раневая инфекция (p=0,042), имелась тенденция к более редкому возникновению гематомы под трансплантатом. В обзорной работе Struk S. et al. описаны типичные осложнения аутодермопластики – такие, как отторжение трансплантата из-за образования гематомы, изменение цвета кожи, венозные тромбоэмболические осложнения и др. [10].

При анализе отдаленных осложнений не было выявлено ампутаций среди пациентов обеих групп, но наблюдали по одному случаю глубокой раневой инфекции, которая была купирована на фоне подобранной противомикробной терапии (табл. 6). Выявлено значимо большая частота гипертрофического рубцевания при использовании аутодермопластики. Других значимых различий не выявлено.

Функциональные результаты были оценены по совокупности объективных (TUG-тест) и субъективных (ВАШ, удовлетворенность) параметров. Значимых различий между группами не выявлено (табл. 7 на с. 11). Учитывая использование сравнимых методов лечения, направленных на заживление перелома, эти результаты были ожидаемыми.

Большинство пациентов из обеих групп оценили функциональный исход лечения как удовлетворительный, уровень боли был минимальный, скорость выполнения теста TUG соответствовала нормативным показателям в популяции – не более 10 сек.

Таблица 4

Оценка уровня боли по ВАШ

Пациенты	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=57)	P-value
До пластики раны	6,1±2,6	6,8±2,7	0,135*
2-е сутки	3,5±2,0**	5,1±2,1	**<0,01***
5-е сутки	2,8±1,5**	4,8±1,9**	**<0,01***
10-е сутки	2,1±1,3**	3,9±1,8**	**<0,05***
15-е сутки	1,9±0,9	2,1±1,4	0,092*
20-е сутки	1,3±0,6	1,5±0,9	0,105*

Примечания: * – межгрупповые различия по Манну-Уитни между группой 1 и группой 2; ** – внутригрупповые различия связанных выборок – сравнение текущего показателя по отношению к предыдущему периоду по методу Уилкоксона, p<0,05. Полужирным шрифтом выделены значимые различия при p<0,05.

Таблица 5

Ранние местные осложнения

Пациенты	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=57)	P-value
Гематома, n (%)	1 (2,0%)	2 (3,5%)	0,084*
Серома, n (%)	-	1 (1,8%)	-
Инфекция и лизис трансплантата, n (%)	1 (2,0%)	4 (7,0)	**0,028***
Глубокая раневая инфекция, n (%)	2 (3,9%)	3 (5,3%)	**0,043***
Тромбоз глубоких вен голени, n (%)	4 (7,8%)	5 (8,8%)	0,180*
Всего ранних местных осложнений, n (%)	8 (15,7%)	15 (26,3%)	**0,015****
Повторная пластика раны, n (%)	2 (3,9%)	5 (8,8%)	**0,036***

Примечания: * – различия определены по точному критерию Фишера для качественных параметров в малых выборках; ** – различия определены по методу Хи-квадрат. Полужирным шрифтом выделены значимые различия при p<0,05.

Таблица 6

Отдаленные осложнения

Пациенты	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=57)	p*
Ампутации, n (%)	-	-	-
Глубокая раневая инфекция, n (%)	1 (1,9)	1 (1,8)	0,813
Несращение большеберцовой кости, n (%)	2 (3,9)	3 (5,2)	0,182
Гипертрофический рубец, n (%)	2 (3,9)	6 (10,5)	**0,033**
Хронический остеомиелит, n (%)	1 (1,9)	2 (3,5)	0,541
Спицевая инфекция, n (%)	6 (11,7)	4 (7,0)	0,092

Примечания: * – различия определены по точному критерию Фишера. Полужирным шрифтом выделено значимое различие при p<0,05.

Таблица 7

Функциональные результаты лечения

Пациенты	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=57)	P-value
Удовлетворительный, n (%)	43 (84,3)	46 (80,7)	0,091**
Неудовлетворительный, n (%)	8 (15,7)	11 (19,3)	
Средний балл, M±σ	3,43±0,73	3,53±0,63	0,106*
ВАШ, баллы	1,44±0,95	1,3±0,88	0,425*
TUG тест, сек.	8,8±2,5	9,2±3,1	0,178*

Примечания: * – уровень значимости по Манну-Уитни; ** – уровень значимости по Хи-квадрат.

Таблица 8

Сроки лечения и восстановления

Пациенты	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=57)	P-value
Срок ношения АВФ, мес.	4,6±0,9	4,8±1,1	0,217*
Срок нетрудоспособности, мес.	8,5±2,4	8,1±1,9	0,106*
Срок сращения перелома, мес.	9,3±3,9	8,9±3,1	0,425*
Возвращение к труду, n (%)	28 (54,9)	33 (57,9)	0,751**
Переход на более легкую работу, n (%)	19 (37,3)	23 (40,4)	0,122**
Оформление инвалидности, n (%)	34 (66,7)	29 (50,8)	0,098**

Примечания: * – уровень значимости по Манну-Уитни; ** – уровень значимости по Хи-квадрат.

Значимых различий по медицинским и социальным параметрам между группами выявлено не было (табл. 8). Снятие АВФ произошло в среднем через 4–5 мес., заживление переломов подтверждено через 8–9 мес. после остеосинтеза.

Выводы

Таким образом, комплексное лечение пациентов с открытыми переломами голени и дефектом мягких тканей с применением аппарата внешней фиксации и живого эквивалента кожи показывает удовлетворительные функциональные результаты. При сравнении функциональных результатов в экспериментальной и контрольной группах различия не выявлены, что говорит о неменьшей эффективности хирургического лечения с применением ЖЭК, по сравнению с использованием аутодермопластики.

Литература

1. Rogovaya O.S., Vasiliev A.V., Kiselev I.V., Terskikh V.V. Use of human fibroblasts grown on microcarriers for formation of connective tissue equivalent. Russian journal of developmental biology. 2004; 35 (2): 76–79. doi: 10.1023/B:RUDO.0000022348.70630.6e

2. Патент RU 106528 U1, МПК A61F 2/10. Клеточный имплантат для восстановления дефектов кожного покрова: № 2010154049/14: заявл. 29.12.2010: опубл. 20.07.2011 / Терских В.В., Васильев А.В., Роговая О.С. и др.; заявитель ЗАО «Биннофарм». – EDN YIWVEG.

3. Ивашкин А.Н., Фоминых Е.М., Максименко В.Н., Гасанов И.К. и др. Применение живого эквивалента кожи в комплексном лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей венозной этиологии // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 11. – С. 51-52.

4. Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., Воротеляк Е.А. и др. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор) // Соврем. технол. мед. – 2017. – № 1. doi: 10.17691/stm2017.9.1.24

5. Braza M.E., Fahrenkopf M.P. Split-Thickness Skin Grafts. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – [Электронный ресурс]. – URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551561/

6. Khan A.A., Khan I.M., Nguyen P.P., Lo E. et al. Skin Graft Techniques. Clinics in Podiatric Medicine and Surgery. 2020; 37 (4): 821–835. doi: 10.1016/j.cpm.2020.07.007

7. Ивашкин А.Н., Загородний Н.В., Зубрицкий В.Ф., Иванов П.А. и др. Модульное устройство для внеочагового остеосинтеза переломов длинных трубчатых костей на основе компрессионно-дистракционного аппарата г.А. Илизарова // Медицинский вестник МВД. – 2019. – № 6. – С. 33–38.

8. Kear B.M., Guck T.P., McGaha A.L. Timed Up and Go (TUG) Test: Normative Reference Values for Ages 20 to 59 Years and Relationships with Physical and Mental Health Risk Factors. Journal of Primary Care & Community Health. 2017; 9–13. doi: 10.1177/2150131916659282

9. Li M.X., Ma J., Zheng Z.J., Niu L.B. et al. Clinical effect of bi-layered artificial dermis and autologous skin graft in repairing bone and/or tendon exposed wounds. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2020; 36 (3): 179–186. doi: 10.3760/cma.j.cn501120-20191119-00437. PMID: 32241043.

10. Struk S., Correia N., Guenane Y. et al. Full-thickness skin grafts for lower leg defects coverage: interest of postoperative immobilization. Ann Chir Plast Esthet. 2018; 63 (3): 229–233. ■

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_12

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

ОГАРКОВА В.Л.,
врач – травматолог-ортопед Центра амбулаторной травматологии ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница № 18 имени профессора К.Ш. Зыятдинова» г. Казани, ассистент кафедры травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, *ogarkova-vika@mail.ru*

ПАНКОВ И.О.,
академик РАЕ, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, *igor.pankov.52@mail.ru*

Сложные переломы дистального отдела костей голени относятся к одному из наиболее часто встречающихся видов повреждений опорно-двигательного аппарата. Лечение таких повреждений нередко представляет значительные трудности, и целями настоящей работы стал анализ результатов консервативного лечения переломов дистального отдела костей голени, а также выявление существенных закономерных зависимостей статистических показателей.

Ключевые слова: опорно-двигательный аппарат, сложные переломы, голеностопный сустав, дистальный отдел костей голени, консервативное лечение, осложнения, статистический анализ результатов лечения.

THE RESULTS OF CONSERVATIVE TREATMENT OF DISTAL TIBIAL FRACTURES

Ogarkova V., Pankov I.

Compound distal tibial fractures are one of the most common types of musculoskeletal injuries. Treatment of such injuries often is very difficult. The objectives of this study were to analyze the results of conservative treatment of distal tibial fractures and detect main statistic characteristics.

Key words: musculoskeletal system, compound fractures, ankle joint, distal tibia, conservative treatment, complications, statistical analysis of treatment results.

Введение

Частота переломов дистального суставного отдела костей голени составляет 13,0-21,0% всех переломов костей конечностей и 30,0–71,0% переломов костей голени [1, 4–5, 7–10, 12]. По данным отечественной и зарубежной литературы, осложнения и неудовлетворительные результаты лечения пациентов с внутрисуставными переломами дистального отдела костей голени достигают 40% и более. Как правило, это связано со значительным повреждением опорной суставной поверхности большеберцовой кости, что нередко ведёт к повторным хирургическим вмешательствам, направленным на коррекцию ортопедических последствий перенесённой травмы [2–3, 6, 11].

Сложные переломы дистального отдела костей голени имеют ряд характерных особенностей, позволяющих выделить их в особую категорию повреждений костей скелета. Среди таких особенностей необходимо отметить следующие:

- расположение плоскости перелома или зоны повреждения внутри сустава и повреждение связок и капсулы сустава;
- нарушение конгруэнтности суставных поверхностей костей, опорной суставной поверхности большеберцовой кости при смещенных переломах, которые осложняют процессы восстановления сустава.

К особенностям таких переломов дистального суставного отдела костей голени следует также отнести определенные трудности репозиции и обеспечения стабильной фиксации фрагментов. Это объясняется биомеханическими особенностями сегмента конечности и наличием неравноплечных рычагов в области повреждения.

Крайне важной для современной медицины представляется проблема снижения качества жизни и трудовой активности пациентов с последствиями переломов дистального отдела костей голени. Хирургическое лечение таких пациентов относится к ряду сложных задач, решение которых зачастую вызывает объективные трудности, включающие оценку состояния мягких тканей, выбор срока оперативного вмешательства, выбор рационального доступа и т.д. При лечении пациентов с указанными повреждениями отмечается высокий риск осложнений, нередко приводящих к неудовлетворительным анатомо-функциональным исходам. Чаще всего неудовлетворительные результаты лечения пациентов с внутрисуставными переломами дистального отдела костей голени были обусловлены недооценкой значения повреждений капсулярно-связочного аппарата голеностопного сустава (дельтовидная связка, межберцовые связки), а также дополнительной травматизацией мягких тканей.

Цели исследования

Проведение анализа результатов консервативного лечения переломов дистального отдела костей голени; выявление существенных закономерных зависимостей статистических показателей.

Материалы и методы

Авторами проведено рандомизированное исследование результатов консервативного лечения 30 пациентов с различными типами пронационных переломов дистального суставного отдела костей голени, находившихся на лечении в Центре амбулаторной травматологии ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница № 18 имени профессора К.Ш. Зыятдинова» г. Казани (ЦГКБ им. проф. К.Ш. Зыятдинова) в 2018–2022 гг. Результаты наблюдений составили от 1 года до 3 лет. Пациенты по полу, возрасту, видам повреждений, способам достижения репозиции не различались.

В исследование вошли больные со следующими типами переломов:

- обеих лодыжек – 16 чел.,
- наружной лодыжки, повреждениями дельтовидной связки – 9 чел.,
- малоберцовой кости на уровне нижней трети (н/3) диафиза и медиальной лодыжки – 5 чел.

Во всех случаях имели место различной степени выраженности подвывихи стопы кнаружи, а также повреждения дистального межберцового синдесмоза.

Исследовались следующие показатели: тип перелома, боль, степень тяжести повреждения в зависимости от смещения отломков (переломы без смещения или со смещением отломков лодыжек).

К переломам средней степени тяжести отнесены переломы без смещения; к тяжелым переломам – переломы со смещением отломков.

Для оценки результатов лечения были применены: Клинико-рентгенологическая оценка исходов лечения по Э.Р. Маттису (1983) с учетом отдельных параметров по R.K. Marti, E.H. Raaymakes, P.A. Nolte (1990), а также Балльно-оценочная система для заднего отдела стопы и голеностопного сустава AOFAS.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v0.3.9.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50 чел.) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50 чел.).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартиле (Q1–Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскелла – Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью Хи-квадрата Пирсона.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного статистического анализа консервативного лечения переломов дистального суставного отдела костей голени следующие.

Из 16 случаев переломов обеих лодыжек переломы без смещения или с незначительным смещением имели место в 2 случаях, переломы со смещением – в 14. Из 9 случаев переломов наружной лодыжки с разрывом дельтовидной связки переломы без смещения имели место во всех 9-ти случаях повреждений. Из 5 случаев переломов малоберцовой кости в н/3 и внутренней лодыжке переломы без смещения наблюдались в одном, переломы со смещением – в 4 случаях повреждений. Используемый метод – Хи-квадрат Пирсона.

При переломах обеих лодыжек из 16 случаев средняя степень тяжести имела место в 2 случаях (переломы без смещения), тяжелые переломы наблюдались в 14 случаях повреждений. При переломах наружной лодыжки с разрывом дельтовидной связки из 9 случаев повреждений во всех случаях имела место средняя степень тяжести переломов. При переломах малоберцовой кости на уровне н/3 средняя степень тяжести повреждений имела место в одном, тяжелые переломы – в 4 из 5 случаев повреждений. Используемый метод – Хи-квадрат Пирсона.

В анализе показателей длительности лечения в зависимости от типа перелома наглядно показана зависимость данного показателя

от типа перелома. При переломе обеих лодыжек средняя длительность лечения составила 14 недель. При переломе наружной лодыжки и разрыве дельтовидной связки длительность лечения составила 8 недель. При переломе н/3 малоберцовой кости и внутренней лодыжки средняя длительность лечения составила 15 недель. Используемый метод – F-критерий Фишера.

Данный анализ проводился на основании сроков лечения пациентов, наблюдавшихся в Центре амбулаторной травматологии ЦГКБ им. проф. К.Ш. Зыятдинова.

Из анализа показателя длительности лечения в зависимости от смещения отломков лодыжек следует, что при переломах без смещения отломков средняя длительность лечения составила 8 недель, при смещенных переломах лодыжек – 14. Используемый метод – U-критерий Манна – Уитни.

При анализе показателя «осложнение» в зависимости от типа перелома лодыжек были выявлены незначительные ограничения функции (84–86 баллов по шкале AOFAS) при переломах обеих лодыжек у 2 пациентов, при переломах наружной лодыжки и разрывах дельтовидной связки – у 9 чел. и при переломах малоберцовой кости и внутренней лодыжки – у 1 больного. Значительные ограничения функции голеностопного сустава (72–74 балла по шкале AOFAS) были, соответственно, выявлены при переломах обеих лодыжек у 14 чел., при переломах малоберцовой кости и внутренней лодыжки – у 4 пациентов. При повреждениях дельтовидной связки нарушений не выявлено. Используемый метод – Хи-квадрат Пирсона.

Выводы

Таким образом, статистический анализ результатов консервативного лечения переломов дистального отдела костей голени показал следующее.

1. При сопоставлении показателей «смещение отломков» и «степень тяжести» перелома от типа перелома установлены статистически значимые различия (используемый метод – Хи-квадрат Пирсона).

2. При оценке показателя «боли» по ВАШ в зависимости от типа перелома не удалось установить статистически значимых различий (используемый метод – критерий Краскела – Уоллеса).

3. При сопоставлении показателей «степень тяжести» перелома от смещения отломков лодыжек установлены существенные различия (используемый метод – точный критерий Фишера).

4. При оценке показателей «длительность лечения» в зависимости от типа перелома, смещения отломков и степени тяжести переломов лодыжек установлены статистически значимые различия (используемые методы – F-критерий Фишера, U-критерий Манна – Уитни).

5. При оценке показателей «осложнения» в зависимости от типа перелома, смещения отломков и степени тяжести переломов лодыжек установлены статистически значимые различия (используемые методы – Хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера).

Литература

1. Антониади Ю.В., Бердюгин К.А., Галяутдинов А.Ф. Современные технологии в переломе лодыжки // Травматология и ортопедия России. – 2006. – № 2. – С. 22.

2. Гюльназарова С.В., Восстановление функции голеностопного сустава при застарелых разрывах связок дистального межберцового синдесмоза // Гений ортопедии. – 2010. – № 2. – С. 81–84.

3. Гюльназарова С.В., Давтян Г.Г. Новый способ лечения застарелых повреждений связок голеностопного сустава // Материалы III съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа. – Екатеринбург, 2012. – С. 42–43.

4. Доценко П.В., Демокидов Р.А., Бровкин С.В. Лечение переломов лодыжек // Травматология и ортопедия XXI века. Материалы VIII съезда травматологов-ортопедов России. – Самара, 2006. – С. 173–174.

5. Панков И.О. Чрескостный остеосинтез при лечении пронационно-эверсионных переломов дистального суставного отдела костей голени // Материалы Пироговского форума травматологов-ортопедов. – М., 2019. – С. 225–227.

6. Панков И.О., Марочкина А.А., Огаркова В.Л., Валеева А.А. Профилактика развития и лечение тяжелых посттравматических нарушений при повреждениях области голеностопного сустава. – Казань, 2021. – 40 с.

7. Сластин В.В., Клюквин И.Ю., Филиппов О.П., Боголюбский Ю.А. Внутрисуставные переломы дистального отдела большеберцовой кости: эволюция взглядов на хирургическое лечение (обзор литературы) // Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2015. – № 3. – С. 23–29.

8. Хорошков С.Н., Босых В.Г., Чемянов г.И., Нелин Н.И. Лечение переломов лодыжек с повреждением дистального межберцового синдесмоза // Материалы I научно-практической конференции «Актуальные вопросы травматологии. Достижения. Перспективы». – М., 2013. – С. 184–185.

9. Хорошков С.Н. Обходной остеосинтез переломов лодыжек с повреждениями межберцового синдесмоза // Материалы Пироговского форума травматологов-ортопедов. – М., 2019. – С. 291–293.

10. Crist B.D., Khazzam M., Murtha Y.M., Della Rocca G.J. Pilon fractures: Advances in surgical management. J Amer Acad Orthop Surg. 2011; (10): 612–622.

11. Kirstina M.O., Gregory H.D., Brian C.T. Salvage of chronic instability of the syndesmosis with distal Tibio-Fibular arthrodesis. J Bone Jt Surg. 2011; 93 (A) (1): 66–72.

12. Horn P.L., Price M.C., van Aman S.E. Orthopaedic Trauma: Pilon fractures. Orthopaedic Nursing. 2011; 30 (5): 293–298.

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_15

ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНОВ СТРЕССА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С ПОЗИЦИИ АЛЛОСТАТИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

ЗАЧИНЯЕВ Г.В.,
главный хирург ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России, подполковник мед. службы, *zachinyaev_gv@list.ru*

ЛЕВЧУК А.Л.,
академик РАЕН, д.м.н., профессор, советник по хирургии дирекции ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке, *talisman157@yandex.ru*

В статье представлено сравнение уровней гормонов стресса кортизола и адреналина как посредников аллостаза в периоперационном периоде. Выявлены периоды максимального риска развития осложнений у пациентов с желчекаменной болезнью.

Ключевые слова: аллостатическая нагрузка, аллостатическая перегрузка, гормоны стресса, желчнокаменная болезнь, периоперационный стресс.

RESEARCH OF STRESS HORMONES DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS WITH GALLSTONE DISEASE FROM THE POSITION OF ALLOSTATIC LOAD

Zachinyaev G., Levchuk A.

The article presents a comparison of the levels of stress hormones cortisol and adrenaline as mediators of allostasis in the perioperative period. Periods of maximum risk of complications in patients with GI have been identified.

Key words: allostatic load, allostatic overload, stress hormones, gallstone disease, perioperative stress.

Введение

Одним из основных аспектов современной хирургической практики является рациональная профилактика послеоперационных осложнений [1]. В 2021 г. в стационарах Российской Федерации проходило лечение по поводу острого холецистита 142 975 пациентов. Оперировано 89 333, или 62,5% от лечившихся, умерло после операции 1 273 пациента, или 1,43%. Послеоперационная летальность при остром холецистите составила в 2021 г. 1,4%, было выполнено 105 106 холецистэктомий. Частота послеоперационных осложнений достигала 10%, инфекционных – до 14%. Летальность после выполненных плановых холецистэктомий составила 0,1% [2]. Количество периоперационных осложнений и летальность при лечении пациентов с желчекаменной болезнью (ЖКБ) остаются на высоком уровне и за последние 3 года не имеют тенденции к снижению [2].

Операция оказывает выраженное стрессорное влияние на организм больного. Составляющими хирургического стресса являются эмоционально-психический статус и само оперативное вмешательство, включающее в себя болевое и механическое воздействие, кровопотерю [3]. Большое значение при оценке эффективности оперативного лечения имеют выраженность хирургического стресса,

травматичность операции и ее психосоматические последствия для пациента [4]. Минимизация стресса определяет актуальность выбора новых эффективных форм периоперационного ведения больных [5].

С 80-х гг. прошлого века появились публикации, описывающие реакцию организма на стресс через понятие «аллостаз». Ученые, работающие в рамках данной проблемы, рассматривают аллостаз как процесс, посредством которого организм достигает необходимых для выживания параметров внутренней среды через изменение своего функционально-метаболического состояния. Немалую роль в реализации ответа играют гормоны стресса – адреналин и кортизол. Аллостаз расширяет и дополняет понятие гомеостаза, предложенное К. Бернаром и У. Кэнноном. Понятие аллостаза объясняет происхождение многих заболеваний, вызванных длительным хроническим стрессом [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Цель исследования

На сегодня в современной отечественной и зарубежной научной литературе отсутствуют работы, посвященные проблеме развития периоперационных осложнений у пациентов, находящихся в состоянии аллостатической нагрузки, а также оценивающие уровень гормонов стресса в различные периоды периоперационного периода. Поэтому целью исследования стало сравнение уровней содержания в крови гормонов стресса у пациентов с ЖКБ с осложнениями и без осложнений в периоперационном периоде для оценки аллостатической перегрузки.

Материалы и методы

При лечении пациентов с ЖКБ используются Национальные клинические рекомендации «Острый холецистит», принятые на XII съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (г. Ростов-на-Дону, 7–9 октября 2015 г.), и классификация Э.И. Гальперина и соавторов 2006 г. [13, 14]. С целью объективизации риска оперативного вмешательства и общей анестезии использована шкала, предложенная Американской ассоциацией анестезиологов [15, 16, 17].

Дифференцированная тактика лечения острого холецистита нашла отражение в «Протоколах диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости», разработанной хирургами Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе и принятой Ассоциацией хирургов Санкт-Петербурга в 2007 г. [18].

Авторами представлены результаты оперативного лечения 156 пациентов, оперированных по поводу ЖКБ в хирургических отделениях ФГКУ «1477 Военно-морской клинический госпиталь» Минобороны России (1477 ВМКГ МО России). Объем оперативного вмешательства у всех пациентов – холецистэктомия. Из них 5-ти пациентам выполнена диагностическая лапароскопия с конверсией доступа в лапаротомию. Оперативные вмешательства выполнялись по стандартной методике. Поскольку авторы являются сторонниками активной хирургической тактики, операции больным они старались выполнять в дневное время в течение первых суток с момента их поступления в стационар.

Так, в течение первых 6 час. от момента поступления пациента в стационар оперированы 2 (2,6%) чел., до 12 часов – 11 (14,5%), до суток – 48 (63%), до 2 суток – 9 (12%), до 3 суток – 4 (5,2%), более трех суток – 2 (2,6%). В 80% случаев операция выполнена в первые сутки. Независимо от формы заболевания и предполагаемых его осложнений все операции начинались с лапароскопии. Техника выполнения лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) описана в литературе достаточно подробно, в том числе при осложненных формах ЖКБ [19]. Использовались различные способы и приемы выполнения ЛХЭ в зависимости от конкретной ситуации.

Данная выборка пациентов была разделена на две группы:

- *1-я* – группа пациентов, у которых в периоперационном периоде не было развития осложнений;
- *2-я* – группа пациентов, у которых в периоперационном периоде развились осложнения.

Пациенты обеих групп имели различный анамнез ЖКБ, наблюдались в условиях поликлиники, периодически лечились в терапевтических стационарах. Количественный состав групп представлен в табл. 1.

Во 2-ю группу вошли пациенты, у которых в раннем послеоперационном периоде развились осложнения, не характерные для нормального течения послеоперационного периода и не являющееся следствием прогрессирования основного заболевания и дефектов исполнения операции.

Данной группе больных потребовалось изменить или дополнить лечение, продолжить его в палате интенсивной терапии. Как следствие произошла задержка выздоровления, снизилось качество лечения, а в некоторых случаях жизнь пациента подверглась опасности.

В предоперационном периоде в обязательном порядке всем пациентам выполняли полное обследование по установленному стандарту.

В периоперационном периоде оценивалась функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с целью выявления периода, когда вероятность развития осложнений в периоперационном периоде самая высокая. Был произведен забор крови для исследования в плазме уровня адреналина и кортизола: в момент госпитализации, перед убытием в операционную, после интубации трахеи, после оперативного доступа, после оперативного приема, после операции, через 2 час. после операции, на 3-и сутки после операции.

Таблица 1

Клинический диагноз у пациентов обеих групп

Диагноз	1-я группа	2-я группа
ЖКБ, острый холецистит	49	19
ЖКБ, хронический холецистит	88	
ИТОГО	137	19

Терапия в послеоперационном периоде была стандартной – независимо от вида оперативного доступа.

Анестезиологическое пособие при выполнении операций

Все больные оперированы в условиях общей анестезии. До операции совместно с анестезиологом в обязательном порядке рассчитывали степень операционно-анестезиологического риска. Общая анестезия была стандартной во всех группах больных. Значимых различий и особенностей анестезиологического пособия у всех групп пациентов не было.

Лабораторная диагностика

Лабораторные методы исследования включали клинический анализ крови, обследования на ферменты, субстраты. Адреналин (эпинефрин) определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа, основанного на сэндвич-методе с использованием тест-систем производства IBL-Hamburg GmbH, Германия. Коэффициент вариации результатов определения адреналина в контрольных пробах не превышал 5%. Минимально достоверно определяемая набором концентрация адреналина не превышала 6 пг/мл (0,04 нмоль/л). Исследование выполнялось согласно инструкции (RE59261 и RE59251). Линейность набора определяли, используя 7 различных разведений образца плазмы. Среднее значение линейности при всех разведениях образца плазмы – 100% (SD 16%, диапазон 81–121%). Надежность анализа результатов была обеспечена выполнением прилагаемых инструкций, а также текущих правил и нормативов GLP.

Кортизол определялся в крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов «СтероидИФА-кортизол-01» производства «Алкор Био» (СПб, Россия). Коэффициент вариации результатов определения кортизола в контрольных пробах не превышал 8%. Минимально достоверно определяемая набором концентрация кортизола не превышала 10 нмоль/л. Исследование проводилось согласно инструкции, прилагаемой к набору.

Для взятия образцов крови использовалась венепункция кубитальной вены. Пациентам перед операцией был обеспечен полный покой. Перед взятием крови – 20-минутный физический и эмоциональный покой. Образцы крови забирались натощак, в лежачем положении тела.

Для исследования содержания в крови адреналина использовалась плазма (ЭДТА), для определения концентрации кортизола – сыворотка. Анализируемые субстраты были отделены от форменных элементов крови в рефрижераторной центрифуге в течение 0,5 час. после забора крови. Плазма и сыворотка до исследования хранились при температуре -20°С не более 5–7 суток до выполнения анализа.

Плазменные пробы адреналина и кортизола измерялись в течение первых 24 час. после операции, остальные пробы измерялись в течение 7 дней. Референтные значения содержания адреналина и кортизола определялись при лабораторном обследовании здоровых доноров разного пола: 22 мужчины (в возрасте 36±5,8 лет) и 19 женщин (38±6,3 лет), которые составили контрольную группу, представлены в табл. 2. Внутригрупповая вариабельность для образцов составляла 5,3%.

Статистические методы

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 8,0. Параметры, приводимые в работе, имеют следующее обозначение: M – среднее, m – стандартная ошибка средней, Me – медиана, N – объем анализируемой выборки, p – достигнутый уровень значимости.

Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов лечения 156 пациентов. Во 2-ю группу вошли 19 пациентов, у которых в раннем послеоперационном периоде развились осложнения (табл. 3). У некоторых в раннем послеоперационном периоде развилось два и более осложнений, потребовавших коррекции программы лечения. У 3 паци-

Таблица 2

Референтные значения уровней адреналина и кортизола в плазме

№№ п/п	Аналиты	n	Плазма	
			пг/мл	нмоль/л
1.	Адреналин	41	61,23±6,44	0,37±0,13
2.	Кортизол	37	–	311±40,51

Таблица 3

Осложнения в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы

Осложнение	Количество	Исход
Нагноение послеоперационной раны	4	выздоровление
Острый коронарный синдром	9	выздоровление
Аритмия	10	выздоровление
Артериальная гипертензия	3	выздоровление
Инфаркт	1	смерть
Итого	27	

ентов развились аритмия и нагноение послеоперационной раны, у 4 – острый коронарный синдром и артериальная гипертензия, у 1 пациента – аритмия и инфаркт миокарда, у 1 пациента – артериальная гипертензия, острый коронарный синдром и нагноение послеоперационной раны.

У пациентов обеих групп отмечена множественная сочетанная сопутствующая патология. Наиболее часто встречались различные заболевания сердечно-сосудистой системы: гипертоническая болезнь различных степеней тяжести и риска – у 61 (44,5%) пациента 1-й группы и у 13 (68%) 2-й группы; ишемическая болезнь сердца различных вариантов течения (стабильная стенокардия, прогрессирующая стенокардия, постинфарктный кардиосклероз, аритмический вариант) выявлены до операции у 43 (31,5%) пациентов 1-й группы и у 16 (84%) 2-й группы. Сахарный диабет в 5-ти (3,5%) случаях в 1-й группе и в 5-ти (26%)случаях во 2-й. Язвенная болезнь у 8 (5,5%) пациентов 1-й группы и у 1 (5%) 2-й группы; ожирение у 46 (33,5%) пациентов 1-й группы и у 19 (100%) 2-й группы; заболевания дыхательной системы у 3 (2,2%) пациентов 1-й группы и у 4 (21%) пациентов 2-й.

Наличие сопутствующей, иногда множественной, патологии довольно часто определяет риск развития периоперационных осложнений, но стоит отметить, что сопоставимая сопутствующая патология имеется у пациентов обеих групп.

Распределение больных обеих групп по степени риска до операции представлено в табл. 4.

Во 2-й группе высокая (Ш/2) и крайне высокая (IV/2) степень операционно-анестезиологического риска до операции была определена у 100% пациентов, а в 1-й группе – у 28%. Но следует заметить, что у этих 28% не произошло осложнений в послеоперационном периоде. Период обследования и предоперационной подготовки в 1-й группе составил сутки, во 2-й группе – 1,5 суток. Величины сопоставимые. В ходе операций были использованы два оперативных доступа – лапароскопический и традиционный, лапаротомный. Данные отражены в табл. 5.

В ходе операции, при выполнении оперативного приема, в обеих группах авторы столкнулись с инфильтративными изменениями в зоне желчного пузыря различной степени выраженности – у 13 (9,5%) больных 1-й группы и у 19 (100%) больных 2-й группы, что в пяти случаях потребовало выполнения конверсии доступа на традиционную лапаротомию. Все пациенты после проведенного оперативного вмешательства переводились до пробуждения в палату интенсивной терапии. Больные 1-й группы в среднем провели в палате интенсивной терапии 2 час., 2-й группы – до 38 час. В обеих группах была изучена продолжительность периоперационного периода. Результаты приведены в табл. 6.

Продолжительность послеоперационного периода и стационарного лечения у больных 2-й группы увеличилась в 2,3 раза.

Для оценки аллостатической перегрузки пациентов проведен последовательный анализ содержания в крови гормонов стресса адреналина и кортизола на 8 этапах. Уровень адреналина представлен в табл. 7 (с. 19), его значения не имели статистически значимых различий у пациентов 1-й и 2-й групп. У больных с осложнениями наблюдалась тенденция к более интенсивному повышению значений перед убытием в операционную и перед интубацией относительно начальных показателей (в 1,3 раза). Следует отметить максимальное повышение концентрации адреналина перед убытием в операционную и перед интубацией, моменты максимальной тревоги и страха.

Таблица 4

Степень операционно-анестезиологического риска по ASA у пациентов обеих групп

Степень операционно-анестезиологического риска	1-я группа	2-я группа
II/2	98	–
III/2	35	13
IV/2	4	6
Итого	137	19

Таблица 5

Оперативные доступы в ходе выполнения операций

Оперативный доступ	1-я группа	2-я группа
Лапароскопия	137	14
Диагностическая лапароскопия – конверсия доступа в традиционную лапаротомию		5

Таблица 6

Продолжительность периоперационных периодов

Периоды	1-я группа (сутки)	2-я группа (сутки)
Дооперационный период	1,0	1,5
Послеоперационный период	4	10,5
Стационарный период лечения	5,3	12

Таблица 7

Динамика изменений уровня адреналина у пациентов (Me, интерквартильный размах)

Группа	При поступлении	Перед убытием в операционную	Перед операцией (интубация)	После оперативного доступа	После оперативного приема	После операции	После операции через 2 час.	После операции через 3 дня
1-я группа	68 (56–76)	87 (75–92)	88 (74–98)	78 (69–86)	70 (64–79)	69 (61–81)	68 (54–76)	54 (48–66)
2-я группа	69 (51–74)	71 (65–79)	75 (64–82)	74 (62–80)	69 (60–78)	67 (58–76)	67 (55–76)	65 (54–73)

Таблица 8

Динамика изменений уровня кортизола у пациентов (Me, интерквартильный размах)

Группа	При поступлении	Перед убытием в операционную	Перед операцией (интубация)	После оперативного доступа	После оперативного приема	После операции	После операции через 2 час.	После операции через 3 дня
Холецистэктомия без осложнений (1-я группа)	579 (510–597)	582 (513–601)	*716 (687–745)	***896 (864–932)	**867 (853–887)	*815 (782–829)	*762 (723–782)	471 (415–491)
Холецистэктомия с осложнениями (2-я группа)	426 (403–468) 1–2*	518 (486–544)	**662 (624–693)	***1087 (980–1161) 1-2*	***1113 (1053–1137) 1-2**	**785 (727–811)	**720 (641–765)	*298 (232–327) 1–2**

Примечания: слева от параметра указана статистическая значимость внутригрупповых различий относительно значения при поступлении; цифровыми обозначениями, соответствующими номеру группы (1–2; 1–3; 2–3), – статистическая значимость межгрупповых различий; * – p≤0,05; ** – p≤0,01; *** – p≤0,001.

В наибольшей степени группы наблюдения отличаются по формату изменений содержания кортизола в крови (табл. 8). Начальная точка исследований (при поступлении) у пациентов с осложнениями характеризуется более низким уровнем гормона (на 26%). Перед убытием в операционную и перед операцией разрыв в значениях параметра в 1-й и 2-й группах становится значительно меньше (на 11% и 8%, соответственно). После оперативного доступа и оперативного приема у больных с осложнениями за счет резкого нарастания концентрации кортизола на этих этапах его уровень выше, чем у пациентов 1-й группы, на 21% и 28%, соответственно. Последующие два этапа (после операции; через 2 час. после операции) в связи с более значительным падением содержания кортизола у пациентов с осложнениями в 1-й и 2-й группах его уровень практически одинаковый. Через 3 дня после операции концентрация кортизола у пациентов с осложнениями продолжает интенсивно снижаться (ниже на 17%, чем у пациентов без осложнений).

У пациентов без осложнений перед убытием в операционную уровень гормона сохранялся неизменным, перед операцией происходило нарастание содержания кортизола (на 24%). Наивысший пик значений параметра зафиксирован на этапе «после оперативного доступа» (на 55% выше), сохраняясь примерно на том же уровне после оперативного приема (на 50% выше). После операции у пациентов 1-й группы происходит постепенное снижение кортизола в крови, через 3 дня после операции его уровень составляет 81% от начального. Следует отметить, что у пациентов этой группы изменения параметра практически не превышают 50% от исходного, оставаясь в пределах естественных колебаний при стрессорной нагрузке.

Анализ динамики содержания кортизола у больных с развившимися осложнениями позволил выявить следующие закономерности. В отличие от пациентов 1-й группы, возрастание показателя происходит уже на этапе «перед убытием в операционную» (на 22%), перед интубацией превышает исходные значения на 55%, после оперативного доступа – на 155%, максимальные значения отмечены на точке «после оперативного приема» (на 162%). Вероятно, максимальный риск развития интраоперационных осложнений возникает в периоды оперативного доступа и оперативного приема. Снижение параметра, как и у пациентов 1-й группы, наблюдается после операции, однако изучаемый индекс значительно выше у пациентов с осложнениями (на 43%). Через 2 час. после операции прирост показателя во 2-й группе достигает 69% от фоновых, что на 37% выше, чем у пациентов без осложнений. Наименьшее значение, причем среди всех групп, индекс принимает через 3 дня после операции. Интенсивность прироста показателя в этой группе является максимальной, а пиковые значения кортизола превышают фоновые более чем в 1,5 раза, что является серьезной нагрузкой для организма.

Результаты исследования позволяют сделать заключение, что при сравнении лабораторных показателей у пациентов двух групп с ЖКБ в периоперационном периоде выявлены статистически значимые корреляционные связи указанных параметров с развитием осложнений. Лапароскопическая холецистэктомия стала «золотым стандартом» в практике лечения пациентов как с хроническим, так и с острым холециститом.

Больные с острым холециститом оперируются в первые сутки после поступления. На современном этапе развития науки анестезиологическое пособие не является составляющей хирургического стресса.

В результате активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой и адренергической систем организма повышаются концентрации глюкокортикоидов и катехоламинов в крови и органах-мишенях. Активация симпатоадреналовой системы при действии стрессоров играет ведущую роль в срочной мобилизации физиологических функций и энергетических ресурсов организма, а ее работа проявляется уже на стадии предоперационной подготовки и при затянувшемся предоперационном периоде, что оказывает существенное влияние на исход оперативного вмешательства.

Направляя свои физические и психические ресурсы не только на восстановление после операции, но и на адаптацию в условиях стрессовой ситуации, пациенты могут значительно ухудшить течение послеоперационного периода.

Выводы

1. В ходе исследования выявлены характерные динамики уровней кортизола и адреналина в крови при оперативном лечении пациентов с ЖКБ.

2. Максимальный риск развития интраоперационных осложнений возникает в периоды оперативного доступа и оперативного приема.

3. Кортизол и адреналин как гормоны стресса могут рассматриваться в качестве посредников аллостаза, и разница в уровнях этих гормонов может использоваться для оценки аллостатической нагрузки на этапах периоперационного периода.

Литература

1. Ревишвили А.Ш., Федоров А.В., Сажин В.П., Оловянный В.Е. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 3. – С. 88–97.

2. Хирургическая помощь в Российской Федерации: информационно-аналитический сборник за 2021 год / А.Ш. Ревишвили, В.Е. Оловянный, В.П. Сажин и др. – М.: ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, 2022. – 200 с.

3. Сизоненко Н.А., Суров Д.А., Соловьев И.А. и др. Эволюция концепции ускоренного восстановления после операции: от истоков учения о стрессе до использования в неотложной хирургии (обзор литературы) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 11. – С. 71–79.

4. Удалов Ю.Д., Гордиенко А.В., Самойлов А.С., Забелин М.В., Бахарев С.А. Психоэмоциональный стресс у соматически отягощенных пациентов онкохирургического профиля как один из факторов послеоперационных осложнений // Исследования и практика в медицине. – 2018. – № 3. – С. 117–125.

5. Троцюк Д.В., Полякова В.О., Медведев Д.С. и др. К вопросу о прогнозировании периоперационных осложнений у пациентов старших возрастных групп // Клиническая геронтология. – 2021. – № 9–10. – С. 57–58.

6. McEwen B.S. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. Eur J Pharmacol. 2008 Apr 7; 583 (2–3): 174–185.

7. McEwen B.S. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 16; 109 Suppl 2: 17180–17185.

8. Matovic E., Delibegovic S. Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) and cortisol monitoring as stress markers during laparoscopic cholecystectomy: standard and low intraabdominal pressure and open cholecystectomy. Med Arch. 2019; 73 (4): 257–261,.

9. Manou-Stathopoulou V., Korbonits M., Ackland G.L. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. Clinical Practice. 2019 Nov 01; 123 (5): 570–583.

10. Prete A., Yan Q., Al-Tarrah K. et al. The cortisol stress response induced by surgery: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 89: 554–567.

11. Manou-Stathopoulou V., Abbott T.E.F., May S. et al. Perioperative plasma cortisol levels and myocardial injury after non-cardiac surgery. British Journal of Anaesthesia. 2019; 122: 45–46.

12. Kwon Y.S., Jang J.S., Mi Hwang S., Tark H. et al. Effects of surgery start time on postoperative cortisol, inflammatory cytokines, and postoperative hospital day in hip surgery: Randomized controlled trial. Medicine (Baltimore). 2019; 98 (24): e15820.

13. Федоров В.Д. Руководство по хирургии желчных путей. Под ред. Э.И. Гальперина и П.С. Ветшева. – М: Видар, 2006. – 560 с.

14. Национальные клинические рекомендации «Острый холецистит». Приняты на XII съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» / А.Г. Бебуришвили, М.И. Прудков, С.А. Совцов и др. – Ростов-на-Дону: Российское общество хирургов, 2015. – 20 с.

15. Кравец О.В., Клигуненко Е.Н., Ехалов В.В. Стратификация периоперационного риска у больных с неотложной хирургической патологией органов брюшной полости // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 6. – С. 90–94. doi: 10.22141/2224-0586.6.77.2016.82172

16. Медведева М.А. Оценка операционно-анестезиологического риска в экстренной и плановой хирургии // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2019. – № 2. – С. 41–43.

17. Заболотских И.Б., Трембач Н.В., Магомедов М.А. и др. Сравнительная оценка шкал прогнозирования неблагоприятного послеоперационного исхода: предварительные результаты МЦИ «Роль сопутствующих заболеваний в стратификации риска послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии STOPRISK // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2022. – № 3. – С. 27–44. doi: 10.21320/1818-474X-2022-3-27-44

18. Протоколы диагностики и лечения острых хирургических заболеваний органов брюшной полости / Г.И. Синенченко, В.Г. Вербицкий, В.Р. Гольцов и др. – СПб., Фирма «Стикс», 2015. – 68 с.

19. Руководство по неотложной гериатрической хирургии / Под редакцией М.Ю. Кабанова, Н.И. Глушкова, А.Л. Левчука, М.В. Мельникова. – М.: ДПК Пресс, 2022. – 496 с.

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_21

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ СТРЕССУ У СОТРУДНИКОВ ПОЛИЦИИ

СМИРНОВА Н.Н.,
к.б.н., доцент, доцент кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, *nsmirnova-71@yandex.ru*

СОЛОВЬЕВ А.Г.,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации, *asoloviev1@yandex.ru*

ИЧИТОВКИНА Е.Г.,
д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», врач-психотерапевт ФКУЗ «Центральная поликлиника № 2 Министерства внутренних дел Российской Федерации», доцент кафедры психиатрии им. В.И. Багаева ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, полковник вн. службы в отставке, *e.ichitovkina@yandex.ru*

АБРАМОВ А.В.,
д.м.н., начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Донецкой Народной Республике», профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, полковник внутренней службы, *psychea@mail.ru*

В статье предложена модель формирования толерантности к стрессорным воздействиям для сотрудников полиции, предусматривающая определение индивидуального уровня стрессоустойчивости, а также дифференцированную психокоррекционную и профилактическую помощь лицам с различным уровнем стрессоустойчивости.

Ключевые слова: экстремальная профессиональная деятельность, сотрудники полиции, стрессоустойчивость.

DIFFERENTIATED MODEL OF FORMATION OF TOLERANCE TO PROFESSIONAL STRESS IN POLICE OFFICERS

Smirnova N., Soloviev A., Ichitovkina E., Abramov A.

The article deals with the model of tolerance formation to stressors for police officers that provides for detecting the individual level of stress resistance, differentiated psychocorrective and preventive aid for persons with different levels of stress resistance.

Key words: extreme professional activity, police officers, stress resistance.

Введение

В ряде профессий в силу экстремального характера труда в повседневной профессиональной деятельности сотрудников полиции перманентно присутствует фактор стресса. Служащие правоохранительных органов традиционно относятся к категории лиц с высоким уровнем эмоционально-стрессовых нагрузок, под влиянием которых возможны нервно-психические расстройства различной степени тяжести, включая разнообразные формы дезадаптации [1]. Стрессогенность деятельности, соответственно, предъявляет повышенные требования к социально-психологическому и психофизиологическому статусу сотрудников полиции. Доказано, что наибольшей профессиональной эффективности добиваются лица, обладающие сочетанием необходимых качеств: психофизиологических, психологических и социальных [2]. Среди наиболее значимых характеристик профессионала – высокая толерантность к стрессовым воздействиям. Данное свойство личности способствует высокой продуктивности деятельности. В связи с этим возникает задача формирования стрессоустойчивости как профессионально важного качества.

Вопросы повышения профессиональной эффективности при сохранном здоровье и благополучии работников экстремального профиля служебной деятельности имеют большую значимость [3]. Однако в представленных отечественных и зарубежных разработках не прослеживается этапность формирования стрессоустойчивости, предполагающей градуированный подход к коррекции данного качества личности. В связи с этим актуальным является формирование должного уровня стрессоустойчивости у лиц, осуществляющих общественно-значимую профессиональную деятельность, например, выполняющих задачи по обеспечению охраны общественного порядка и безопасности граждан. От успешного решения поставленных задач зависит подготовка специалистов, способных продуктивно работать в экстремальном пространстве при высокой сопротивляемости негативным воздействиям и сохранности психического и физического благополучия.

Цель исследования

Обоснование этапной дифференцированной модели формирования толерантности к профессиональному стрессу у сотрудников полиции.

Материалы и методы

Проведено обследование психофизиологических и психологических особенностей 120 сотрудников полиции-мужчин, несущих службу в подразделениях охраны общественного порядка и оперативно-разыскной деятельности, в возрасте от 20 до 48 лет, проживающих на Европейском Севере России. Все обследованные сотрудники были поделены на 3 группы по психофизиологическим и социально-психологическим параметрам, выделенным с помощью критерия интегральной шкалы стрессоустойчивости. Данная шкала была разработана в рамках экспериментального обследования.

Были выделены группы:

1-я группа – с высокой стрессоустойчивостью (n=30, или 25%),

2-я группа – со средней стрессоустойчивостью (n=60, или 50%),

3-я группа – с низкой стрессоустойчивостью (n=30, или 25%).

Для исследования психофизиологических и психологических особенностей использовали: метод активациометрии [4], оценку реакции на движущийся объект [5], пробу Шульте, методику «Память на числа» [6], «10 слов» [7], субтест № 9 «Кубики Коса» методики Д. Векслера [8], стандартизированный многофакторный метод исследования личности в модификации Л.Н. Собчик [9], тест Ч. Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина [10], тест Дембо – Рубинштейн в модификации А.М. Прихожан [11], шкалу организационного стресса Мак-Лина, опросник «Стратегии преодоления стрессовых ситуаций» (SACS, Хоббфолл С.), тест Я. Стреляу в адаптации Н.Н. Даниловой и А.Г. Шмелева [12], цветовой тест М. Люшера [13], скрининговый опросник – тест по выявлению расстройств, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT) [14].

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 18. Для создания интегральной шкалы стрессоустойчивости использовался факторный анализ (анализ главных компонент) и метод Varimax-вращения. Адекватность выборочных данных для факторного анализа тестировалась с помощью критерия Кайзера – Мэйера – Олкина. Статистическая значимость результатов факторного анализа оценивалась на основании критерия сферичности Бартлетта. Для разработки алгоритма определения индивидуального уровня стрессоустойчивости применялся множественный линейный регрессионный анализ. Оценка точности определения стрессоустойчивости была проведена посредством расчета показателей чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение

Для создания интегральной шкалы стрессоустойчивости авторами был проведен факторный анализ. Выбор переменных для факторного анализа осуществлялся на основании теоретических положений о многокомпонентной структуре явления стрессоустойчивости, т.е. о наличии в ней как социально-психологических, так и психофизиологических составляющих. Был определен ключевой для стрессоустойчивости параметр – уровень организационного стресса, непосредственно обозначающий уровень стрессоустойчивости по отношению к организационному стрессу, затем обозначена группа переменных, которые на основании теоретических представлений наиболее целостно отражают структуру стрессоустойчивости. В ходе факторного анализа был выделен ключевой фактор F1, объясняющий наиболее существенную часть (32,3%) суммарной дисперсии и собравший все переменные, прямо или косвенно оценивающие стрессоустойчивость: организационного стресса, реактивной тревожности, личностной тревожности, склонности к алкогольной зависимости, силы возбуждения, самооценки, агрессивных действий, ассертивных (уверенных) действий.

Для построения шкалы стрессоустойчивости значения фактора, названного фактором стрессоустойчивости, были разделены на 4 процентильные группы. Значения шкалы, лежащие между 25-м и 75-м процентилями, были отнесены к нормативным. Ниже 25-го процентиля были расценены как соответствующие высокому уровню стрессоустойчивости, выше 75-го процентиля – как отражающие низкий уровень стрессоустойчивости. Таким образом, были выделены группы сотрудников полиции с низким, средним и высоким уровнями стрессоустойчивости.

Авторами был разработан алгоритм определения индивидуального уровня стрессоустойчивости полицейских, состоящий из двух этапов.

Первый этап – определение индивидуального значения фактора стрессоустойчивости посредством использования полученной в результате регрессионного анализа статистической модели, имеющий следующий вид:

$$Y=-2{,}292+0{,}040\times X1+0{,}039\times X2+0{,}030\times X3+0{,}022\times X4-0{,}016\times X5+0{,}034\times X6-0{,}105\times X7+0{,}034\times X8,$$

где: Y – значение фактора «стрессоустойчивость»; X1, X2, ... Xn – значения переменных: X1 – организационного стресса, X2 – реактивной тревожности, X3 – личностной тревожности, X4 – силы возбуждения (по Стреляу), X5 – самооценки, X6 – склонности к алкогольной зависимости, X7 – ассертивных (уверенных) действий, X8 – агрессивных действий.

Второй этап – преобразование полученного индивидуального значения фактора «стрессоустойчивость» в один из трех уровней стрессоустойчивости (см. табл.).

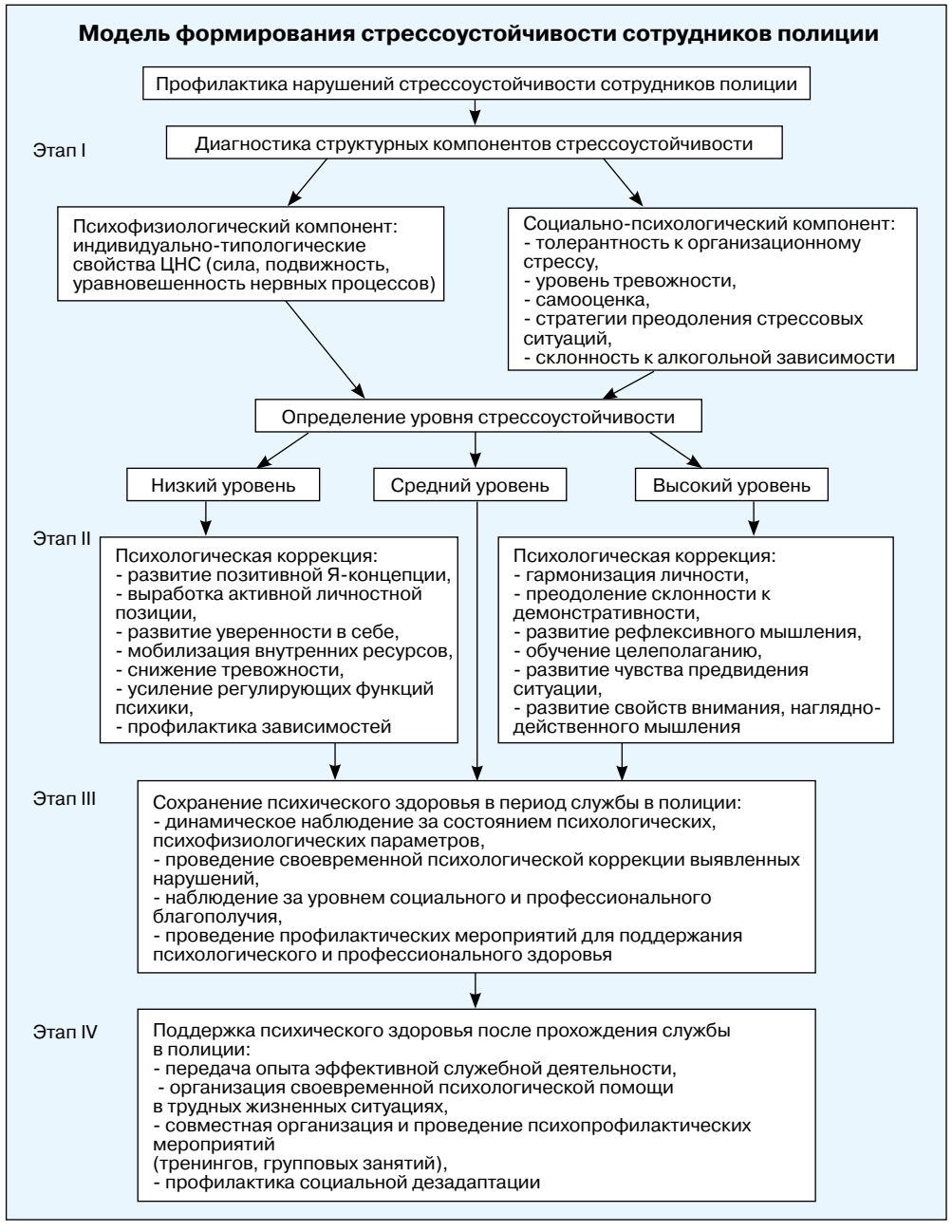
Алгоритм имеет 87% чувствительность и близкую к 100% специфичность для выявления высокой и низкой степеней стрессоустойчивости (99% и 100%, соответственно); 98% чувствительность и 87% специфичность для выявления средней степени стрессоустойчивости.

На основании проведенного исследования была предложена этапная модель формирования толерантности к стрессовым воздействиям (стрессоустойчивости) сотрудников полиции (см. схему на с. 23).

Этап I модели включает комплекс диагностических мероприятий и характеризуется

Преобразование значения фактора стрессоустойчивости в уровни стрессоустойчивости

Значение фактора «стрессоустойчивость»	Уровень стрессоустойчивости
от -2,347 до -0,649	Высокий
от -0,650 до 0,745	Средний
от 0,746 до 2,700	Низкий



изучением важнейших структурных составляющих стрессоустойчивости – *психофизиологического и социально-психологического компонентов*.

Психофизиологический компонент отражает генетически обусловленные особенности реакции индивида на экстремальные профессиональные факторы – индивидуально-типологические свойства центральной нервной системы (силу, подвижность, баланс нервных процессов). Наличие *социально-психологического* компонента позволяет охарактеризовать психологическую структуру стрессоустойчивости и включает в себя определение индивидуально-психологических особенностей, обусловливающих адекватное восприятие стресса в профессиональных условиях – таких, как толерантность к организационному стрессу, самооценка, стратегии преодоления стрессовых ситуаций, реактивная и личностная тревожность. Кроме того, в структуру социально-психологического компонента вошло определение склонности к алкогольной зависимости как возможного деструктивного компенсационного способа снятия напряжения, вызванного экстремальным характером службы.

Такой компонентный подход к структуре стрессоустойчивости позволяет на раннем диагностическом этапе провести своевременную психологическую коррекцию и профилактику дезадаптивных проявлений как на дальнейших этапах служебной деятельности, так и в конкретных подразделениях полиции.

Этап II модели является коррекционным и включает мероприятия, являющиеся важнейшим условием сохранения профессионального здоровья и профилактики дезадаптивных нарушений в процессе экстремальной служебной деятельности.

Согласно полученным результатам, лица со средним уровнем стрессоустойчивости характеризуются наиболее гармоничными личными качествами, оптимальным потенциалом развития, хорошими познавательными способностями, несмотря на излишнюю демонстративность, импульсивность и оптимистичность, и лишь избирательно нуждаются в коррекционном вмешательстве.

Как высокий, так и низкий уровни стрессоустойчивости в основном не ассоциируются с позитивными социально-психологическими характеристиками, отличаются дисгармоничными личностными свойствами и требуют повышенного внимания психолога. Психологическая коррекция для данной категории лиц предполагает организацию мероприятий по усилению регулирующих функций психики, совершенствованию психических процессов, состояний и особенностей личности.

Для лиц с низким уровнем устойчивости к стрессу рекомендуется разработка коррекционных мероприятий, направленных на развитие позитивной Я-концепции, повышение уверенности в себе, выработку активной личностной позиции, мобилизацию внутренних ресурсов личности, снижение тревожности, усиление регулирующих функций психики и профилактику различного рода зависимого поведения.

Для лиц с высоким уровнем стрессоустойчивости предлагается проведение занятий, направленных на гармонизацию личности, в частности, на преодоление склонности к демонстративному типу поведения, развитие рефлексивного мышления, чувства предвидения ситуации, обучение целеполаганию, совершенствование познавательной сферы (развитие свойств внимания и наглядно-действенного мышления). Рекомендации по проведению психологической коррекции целесообразно использовать с учетом специфики подразделений и стажа служебной деятельности для минимизации негативного влияния стрессовых факторов в процессе службы и повышения эффективности психологического сопровождения.

Этап III представленной модели предусматривает работу с группой лиц со средней степенью стрессоустойчивости, в процессе которой предполагается постоянное динамическое наблюдение за состоянием психофизиологических, психологических параметров, уровнем социального и профессионального благополучия сотрудников, а также проведение мероприятий профилактического плана для поддержания необходимого уровня профессионального здоровья.

Таким образом, в зависимости от уровня стрессоустойчивости предлагается комплекс мер, предусматривающий дифференцированный подход психолога к дальнейшему взаимодействию с сотрудниками полиции.

На *этапе IV (заключительном)* проводится работа по поддержанию здоровья сотрудников после прохождения службы в полиции: поддержание соответствующего уровня их психического здоровья и благополучия, сохранение преемственности поколений, передача опыта эффективной служебной деятельности. Предполагаются совместная организация и проведение мероприятий, тренингов, групповых занятий, предоставление возможности получения своевременной психологической помощи в трудных жизненных ситуациях, поощрение обращений личного состава за эмоциональной и профессиональной поддержкой к более опытным сотрудникам. Важная роль отведена профилактике социальной дезадаптации.

Вывод

Предложенный комплекс последовательных мер диагностического, профилактического и коррекционного характера предусматривает целенаправленную индивидуальную помощь сотрудникам полиции с различным уровнем стрессоустойчивости.

Представленная модель важна для решения практической задачи повышения стрессоустойчивости сотрудников экстремальных профессий, сохранения их психического здоровья и профессионального благополучия.

Литература

1. Смирнова Н.Н., Родыгина Ю.К., Соловьев А.Г. Психологические и психофизиологические аспекты стрессоустойчивости у сотрудников органов внутренних дел // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 2. – С. 78–81.

2. Шойгу Ю.С. Психология экстремальных ситуаций / Под общей ред. Ю.С. Шойгу. – М.: Смысл, 2007. – 319 с.

3. Корехова М.В., Новикова И.А., Соловьев А.Г. Профилактика организационного стресса у сотрудников правоохранительных органов // Экология человека. – 2015. – № 8. – С. 3-9.

4. Цагарелли Ю.А. Теория системной психологической диагностики и коррекции и ее реализация в аппаратурно-программном комплексе «Активациометр» [Электронный ресурс] – Режим доступа: http://www.actseptor.ru/part1_1text.html

5. Петухов И.В. Исследование профпригодности операторов человеко-машинных систем // Управление персоналом. – 2009. – № 4. – С. 23.

6. Практикум по общей, экспериментальной и прикладной психологии / под ред. А.А. Крылова, С.А. Маничева. – СПб.: Питер, 2003. – 560 с.

7. Немов Р.С. Психология. – М: Психология образования, 1995. – Кн. 2. – 496 с.

8. Собчик Л.Н. Психология индивидуальности. Теория и практика психодиагностики. – СПб: Речь, 2003. – 624 с.

9. Собчик Л.Н. Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМИЛ. – СПб: Речь, 2004. – 217 с.

10. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. – Л.: ЛНИИТЕК, 1976. – 40 с.

11. Практикум по возрастной психологии / под ред.: Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. – СПб: Речь, 2001. – 682 с.

12. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология – М: МЕДпресс-информ, 2008 – 432 с.

13. Тимофеев В.И., Филимоненко Ю.И. Цветовой тест М. Люшера (стандартизированный вариант). – СПб: Иматон, 2001. – 32 с.

14. Ван дер Берг К., Бувальда В. Учебное пособие по наркологии для студентов медицинских институтов: Пер. с англ. / Под ред. В.Б. Позднякa. – Минск: Интертракт, 2007. – 100 с.

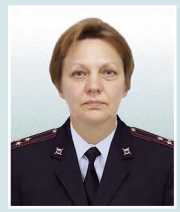
Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_25

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ. РОЛЬ И МЕСТО ЛЕГОЧНЫХ ПОРАЖЕНИЙ (Случай из практики)

МАКОЕВА Л.Д.,
д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, *luizamako@gmail.com*

ФОМИНА К.А.,
к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, *ksfomina@mail.ru*

МАХНАЧ Г.К.,
к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, *makhnach.g.k@yandex.ru*



АНПИЛОГОВА Н.В.,
заместитель начальника отделения пульмонологии ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», полковник вн. службы, *n.v.anpilogova@gmail.com*

ДАНИЛИН А.Г.,
врач-пульмонолог отделения пульмонологии ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы в отставке, *danilina-natalia@mail.ru*

Представлен клинический случай больного с системной склеродермией в сочетании с интерстициальным поражением легких, демонстрирующий трудности, с которыми может столкнуться терапевт при лечении такого пациента. Описаны особенности клинического течения системной склеродермии, а также роль и место легочных поражений при этом заболевании. Приведены этапы диагностического поиска для верификации диагноза. Рассматриваются современные методы лечения больных с системной склеродермией в сочетании с интерстициальным поражением легких.

Ключевые слова: системная склеродермия, интерстициальное поражение легких, варгатеф.

CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC SCLERODERMA. ROLE AND LOCATION OF PULMONARY LESIONS (CASE REPORT)

Makoyeva L., Fomina K., Makhnach G., Anpilogova N., Danilin A.

The article presents a clinical case of a patient with systemic scleroderma in combination with interstitial lung disease demonstrating the difficulties that a therapist may encounter when treating such patients. The specifics of the clinical course of systemic scleroderma as well as the role and location of pulmonary lesions in this disease are described. The stages of diagnostic search to verify the diagnosis are given. The authors review modern methods of treating patients with systemic scleroderma in combination with interstitial lung disease.

Key words: systemic scleroderma, interstitial lung disease, Vargatef.

Введение

В ежедневной клинической практике терапевта системная склеродермия (ССД) встречается нечасто [1, 2]. Первые клинические проявления заболевания настолько многообразны, что значительно затрудняют диагностику. На современном этапе ССД рассматривается как системное прогрессирующее заболевание соединительной ткани и мелких сосудов, характеризующееся распространенными фиброзно-склеротическими изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, стромы внутренних органов (особенно пищевода, нижних отделов ЖКТ, легких, сердца, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями в форме синдрома Рейно [1, 2].

Клиническая картина системной склеродермии

Характеризуется полисиндромностью, сочетанием признаков фиброза и генерализованного эндартериита [1, 2]. Наиболее ранними и постоянными признаками являются синдром Рейно, поражение кожи с поэтапными изменения-

ми на стадии плотного отека (ранний признак), индурации и атрофии (поздняя стадия) с преимущественной локализацией на кистях и лице. По мере прогрессирования ССД более стойкими становятся трофические расстройства в виде облысения, деформации ногтей, изъязвлений. В стадии индурации меняется окраска кожи (чередование гиперпигментации и депигментации), становится отчетливым сосудистый рисунок, появляются телеангиоэктазии на лице и груди. В стадии атрофии наблюдаются характерное натяжение кожи в виде маскообразного лица, ее блеск, заострение носа, кисетообразные складки вокруг рта («кисетный» рот) с затруднением его полного открывания (рис. 1). На пальцах и кистях рук развиваются сгибательные контрактуры, а в дальнейшем – склеродактилия и акросклероз, остеолиз отдельных фаланг пальцев и отложение глыбок кальция подкожно (синдром Тибьержа-Вейссенбаха), главным образом периартикулярно [1, 2].

Поражение пищевода

Один из ранних признаков ССД, в основе которого лежат нарушение моторики в дистальном отделе и недостаточность кардии с развитием рефлюкс-эзофагита и последующим сужением нижнего отдела пищевода, дилатацией его и выраженной дисфагией.

Аналогичные изменения, также связанные с гладкомышечной атрофией и/или подслизистого фиброза, отмечаются в желудке (нарушение опорожнения, частая рвота, ощущение переполнения), в тонкой кишке (синдром мальабсорбции, диарея, снижение массы тела), в толстой кишке с развитием запоров и др.

Суставно-костно-мышечный синдром

Наиболее частое проявление ССД. Полиартралгии и утренняя скованность характерны на ранних этапах. Артриты встречаются нечасто и напоминают ревматоидный, хотя, в отличие от последнего, характеризуются преобладанием фиброзных, а не деструктивных изменений. Поражение мышц обусловлено развитием воспалительной фиброзной и невоспалительной миопатий проксимальных мышечных групп с формированием в исходе мышечной атрофии.

Сердечно-сосудистые поражения

Наиболее частые висцеральные проявления с сочетанным вовлечением всех оболочек сердца, сосудов всех калибров. У ⅔ больных формируются крупно-очаговый кардиосклероз, пристеночный эндокардит, у 70% – адгезивный или реже – экссудативный перикардит. Эти изменения являются причиной развития систолической и диастолической дисфункций, нарушений ритма и проводимости (более 70%), хронической сердечной недостаточности (ХСН), рефрактерной к терапии.

Поражение почек

При ССД наблюдается у 70–100% больных и имеет сосудистый генез как отражение системного феномена Рейно, проявляется азотемией (от умеренно выраженной до тяжелой степени), протеинурией и небольшой эритроцитурией. У 10% развивается склеродермический криз с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью и высокорениновой АГ.

Поражение ЦНС

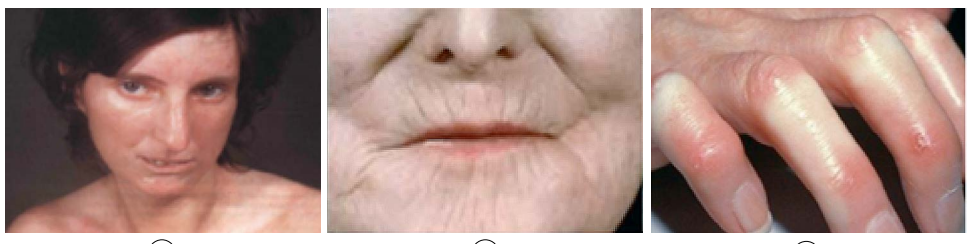
При ССД обусловлено сосудистой патологией с васкулитами или периваскулярным склерозом и фиброзными перинервальными изменениями с развитием полиневритов, тригеминальной сенсорной невропатии, синдрома карпального канала и др.

По этим же причинам у 20–25% пациентов развиваются *дисфункции эндокринной системы* в виде тиреоидита Хошимото, тиреоидита де Кервена с последующим гипотиреозом, надпочечниковая недостаточность, снижение инкреторной функции поджелудочной железы, нарушение репродуктивной функции мужчин и женщин [1, 2].

Поражение легких

Одна из наиболее характерных висцеральных локализаций склеродермического процесса у 70–90% больных. Наряду с поражением кожи, синдромом Рейно, изменениями пищевода она формирует клинический «образ» пациента с ССД и, кроме того, в последние годы выходит на первый план среди причин смерти при ССД [3–5]. В основе легочной патологии при ССД лежит интерстициальное поражение легких (ИПЛ) с развитием фиброза, утолщением альвеолярных стенок и нарушением диффузии газов через измененную мембрану, утолщение интимы прекапиллярных артериол и других сосудов с сужением и даже полной облитерацией их просвета [6–10]. Преобладание сосудистой патологии ведет к развитию легочной гипертензии (ЛГ). В ее происхождении играет роль как изолированное поражение сосудов легких (первичная ЛГ), так и результат поражения интерстициальной ткани легких (вторичная ЛГ) [3].

Клинические проявления ИПЛ при ССД неспецифичны и включают одышку, сухой кашель, иногда боль в грудной клетке, быструю утомляемость [6, 7]. При аускультации в задне-базальных отделах легких выслушиваются множественные трескучие инспираторные «целлофановые» крепитации. Важны оценка



а б в

Рис. 1 а,б,в. **Признаки системной склеродермии: а) маскообразное лицо, б) «кисетный» рот, в) склеродактилия.**

этих симптомов в динамике развития болезни, выявление коморбидных состояний, поражения плевры, а также учет лекарств, принимаемых пациентом. Клинические симптомы неспецифичны и не позволяют рано диагностировать ИПЛ, поэтому для верификации диагноза используют метод имидж-диагностики поражений легких, в этой ситуации – компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР) [3, 4, 6].

Среди *рентгено-морфологических паттернов* поражений легких при ССД наиболее типичным является *неспецифическая интерстициальная пневмония* (НСИП), которая характеризуется воспалением и фиброзом различной выраженности, в ряде случаев преобладает воспалительный компонент, однако в подавляющем большинстве фиброзные изменения, субплевральные кистозные изменения при этом отсутствуют. Следует отметить, что в биоптатах одной доли легкого у одного больного ССД нередко могут быть обнаружены два разных морфологических типа соответствующих НСИП и *обычной интерстициальной пневмонии* (ОИП), особенно на стадии фиброза [3, 11–13].

Исследование *функции внешнего дыхания* (ФВД) у больных ССД выявляет *рестриктивные нарушения и уменьшение диффузионной способности легких* (DLCO), которые обнаруживаются у 90% больных (в ряде случаев без соответствующих изменений форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ)). Значительные рестриктивные нарушения коррелируют с легочным фиброзом, одышкой, низкой частотой обнаружения анти-ScL-70. При КТВР легких более чем у 85% больных выявляются утолщение междольковых септ, субплевральные кисты и микроузелки, расширение мелких дыхательных путей (брохоэктазы и бронхиолоэктазы) и изменения по типу «матового стекла». Выраженность последних коррелирует с наличием воспаления альвеол и снижением DLCO. При этом, по данным КТВР, при ССД фиброз в легких не столь выраженный, а относительная доля участков «матового стекла» больше, чем при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) [3, 4].

Бронхо-альвеолярный лаваж (БАЛ) проводят для исключения инфекции и оценки темпов прогрессирования ИПЛ при ССД. У больных ССД с поражением легких в БАЛ увеличено содержание различных типов клеток, включая альвеолярные макрофаги, CD8+ Т-клетки, тучные клетки, базофилы, эозинофилы и нейтрофилы, а также иммунные комплексы [3, 4].

В случае сомнительного диагноза после получения данных клинического, функционального, бронхологического и цитологического исследований (БАЛ) может быть рассмотрено выполнение хирургической биопсии легкого. При этом необходимо учитывать, что применение в течение длительного времени многих лекарственных средств (циклофосфан, метотрексат, лефлуномид, статины, амиодарон и др.) может оказывать пневмотоксическое действие, и при проведении гистологического исследования в этих случаях будет определяться альвеолярная инфильтрация лимфоцитами (в отличие от нейтрофилов при бактериальной пневмонии), а в 50% – еще и эозинофилия [3, 4].

В последние годы для ранней диагностики легочного фиброза исследуются *гликопротеин* KL-6 и *сурфактантные протеины*, синтезируемые преимущественно альвеолоцитами II типа и дыхательным бронхиолярным эпителием. Дополнение инструментального обследования определением указанных маркеров повышает качество диагностики и мониторирования активности легочного фиброза при ССД [3].

Своевременная диагностика ИПЛ при ССД крайне важна еще и потому, что появились новые иммуносупрессивные препараты с доказанным антифибротическим действием (нинтеданиб (вартатеф) и пирфенидон (эсбриет)), замедляющие снижение легочных объемов, DLCO, показателей газового состава крови и прогрессирование заболевания, а также количество обострений [3, 4]. Кроме того, при легочной гипертензии, которая часто развивается при ССД, возможна пробная терапия современными препаратами для ее лечения (силденафил, эпопростенол, бозентан и др.) [3, 4].

С учетом представленного литературного материала весьма познавательна демонстрация клинического наблюдения пациентки П., страдающей ССД с признаками ИПЛ.

Клинический пример

Пациентка П., 1989 г.р., находилась в пульмонологическом отделении ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России» с 19.03.2021 по 20.04.2021 с жалобами на одышку при физической нагрузке (подъем на 1-й этаж), приступообразный кашель с редкой скудной мокротой, чувство заложенности грудной клетки, общую слабость, изменение цвета кончиков пальцев кистей рук на холоде и их онемение, плотные отеки пальцев кистей рук, головные боли в затылочной области, плечевых суставах, позвоночнике.

Из анамнеза известно, что больная в детстве периодически отмечала одышку при физической нагрузке. С 2015 г. появились признаки синдрома Рейно: побеление, посинение кончиков пальцев кистей рук на холоде (однако этим симптомам больная не придавала значения и к врачам не обращалась).

Наследственность: не отягощена; *вредные привычки:* отрицает; *аллергологический анамнез:* без особенностей.

В апреле 2018 г. после переохлаждения отметила повышение температуры тела до 38–39С°, выраженную одышку, заложенность грудной клетки, отеки голеней, лица. У нее была диагностирована *«левосторонняя верхнедолевая пневмония»*. П. лечилась стационарно, ей проводился курс антибактериальной терапии (лефлобакт, цефтриаксон, доксициклин, метронидазол). Была осмотрена фтизиатром – данных о туберкулезе не выявлено. Состояние стабилизировалось, лабораторные показатели нормализовались, исчезли инфильтративные изменения в легких. Однако сохранились выраженная одышка при незначительной физической нагрузке, кашель с мокротой, чувство тяжести в передне-нижних отделах грудной клетки. В лечении использовались сальбутамол, отхаркивающие препараты с частичным эффектом: одышка и кашель уменьшились, но сохранялось чувство заложенности грудной клетки.

В августе 2018 г. на контрольной рентгенограмме органов грудной клетки впервые была выявлена картина интерстициальных изменений в легких – легочный рисунок усилен, ячеисто деформирован в нижних базальных отделах. Для дообследования П. была госпитализирована в пульмонологическое отделение Клинического госпиталя МСЧ МВД России

Рис. 2. **Проявления системной склеродермии на пальцах кистей рук пациентки П.**

по г. Москве, где ей были выполнены дополнительные исследования. ФВД: умеренно выраженное снижение ЖЕЛ и $ОФВ_1$. *Фибробронхоскопия* (ФБС): двусторонний бронхит минимальной степени интенсивности воспаления. *КТВР органов грудной клетки:* во всех отделах легких определяется снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла». В субплевральных отделах легких с обеих сторон на этом фоне отмечались уплотнение междолькового интерстиция и кистовидные просветления размерами 2–11 мм. Васкуляризация легочной ткани не изменена. Бронхи прослежены до субсегментарных ветвей, просветы их свободны. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Средостение расположено срединно. Анатомические структуры его дифференцируются. Увеличение лимфоузлов в средостении не выявлено. Сердце и крупные сосуды без особенностей. Листок перикарда тонкий. Костно-деструктивных изменений не выявлено. *Заключение:* КТ-картина интерстициального заболевания легких.

В конце августа 2018 г. для морфологической верификации диагноза П. была госпитализирована в Главный клинический госпиталь МВД России (ГКГ МВД России), где ей провели торакоскопию слева с биопсией медиастинального лимфоузла и плоскостной резекцией верхней доли легкого. При гистологическом исследовании – картина кистозной гипоплазии легкого (множественные кисты разной формы и величины, часть кист выстлана респираторным эпителием и уплощенными клетками типа мезотелия).

В октябре 2018 г. проведен пересмотр морфологического материала, и были выявлены организующаяся эозинофильная пневмония, фиброз с микросотами, бронхиолоэктазами. Исключался бронхолегочный аспергиллез. IgG к аспергиллам отрицательный, IgE к грибам отрицательный. Учитывая беременность П. и неожиданное улучшение функциональных показателей (увеличение диффузионной способности легких с 29% до 47%), несмотря на отсутствие специфической терапии ИПЛ, было принято решение лечение не назначать, а осуществлять контроль в динамике бодиплетизмографии с повторной консультацией.

В апреле 2019 г. на 34-й неделе прошли роды через естественные родовые пути.

В течение последующих двух лет (с 2018 г. по 2020 г.) у П. сохранялись жалобы на сухой кашель, заложенность грудной клетки, одышку при умеренной физической нагрузке. При этом данные КТ высокого разрешения, исследований функции внешнего дыхания и диффузионной способности лёгких от сентября 2020 г. – без отрицательной динамики. Однако усилились атаки синдрома Рейно, и появились такие признаки, как онемение кончиков пальцев рук, плотные отёки пальцев кистей и долго незаживающие язвочки на кончиках двух пальцев (рис. 2).

В январе 2021 г. – стационарное лечение по поводу новой коронавирусной инфекции (ПЦР+): двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ-2 (полисегментарно субплеврально участки уплотнения по типу «матового стекла» с ретикулярными изменениями, парасептальная эмфизема).

После перенесенной коронавирусной инфекции с марта 2021 г. состояние П. ухудшилось, усилился кашель, обнаружились прожилки крови в мокроте (однократно). Больная была обследована на дефицит альфа-1-антитрипсина – дефицита не выявлено. Госпитализирована в пульмонологическое отделение ГКГ МВД России для диагностики и лечения.

Проведенное комплексное обследование выявило ряд признаков наличия у пациентки ССД, а именно:

- *при осмотре:* гиперемия щёк и спинки носа, ногтевые фаланги пальцев рук изменены в виде барабанных палочек, стянутость кожи лица вокруг рта, крепитация в задне-нижних отделах легких;
- *биохимия крови* – ↑ холестерина (5,16–6,66 ммоль/л); фибриноген (2,75 г/л), СРП (0,266 мг/л), IgE (< 4,46 МЕ/мл), коагулограмма – норма;
- *микроальбуминурия* – 0,36 мг/сут.;
- *иммуно-серологические маркеры* (04.2021) – ↑ антинуклеарного фактора (АНФ HEp-2) – 1/640 sp с тенденцией к увеличению до 1/1280 (встречаются у 80–95% больных склеродермией, обычно в невысоком титре), Fibrillarin + (антитела к фибрилларину направлены против белковых компонентов U3 ядерного рибонуклеопротеинового комплекса, встречаются у 4% больных склеродермией и свидетельствуют о тяжелом течении заболевания с поражением внутренних органов), другие показатели в норме;
- *ФВД* – ↓ показателей ФВД по смешанному типу (ЖЕЛ – 72% ОФВ1 – 68%);
- *КТ легких:* КТ-картина интерстициальных изменений обоих легких: в обоих легких субплеврально определяются зоны кистозной трансформации («сотовое» легкое) с негрубыми ретикулярными изменениями; в структуре участков кистозной трансформации определяются бронхо- и бронхиолоэктазы (рис. 3);
- *бронхоскопия:* очаговый двусторонний атрофический эндобронхит;
- *посев жидкости БАЛ:* роста грибов не отмечено;
- *ЭКГ:* синусовый ритм с ЧСС 80 ударов в мин., единичная желудочковая экстрасистола;
- *ЭХО-КГ:* нарушений глобальной и локальной сократительных функций левого желудочка (ЛЖ) не выявлено (ФВ ЛЖ – 73%); диастолическая функция не изменена (Е/А=1,3); гипертрофии миокарда ЛЖ не выявлено; камеры сердца не увеличены; пролапс передней створки митрального клапана – 5 мм; при исследовании правого желудочка (ПЖ) патологии не выявлено; систолическое давление в легочной артерии – 18 Hg (N до 30 Hg);
- *холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ:* нарушение проводимости сердца – синусовый ритм с периодами синусовой брадиаритмии (до 45 уд./мин.) с АВ-блокадой 1 ст.; регистрировалась редкая мономорфная желудочковая эктопия, временами по типу квадригеминии; редкая наджелудочковая эктопия, включая один короткий пароксизм НЖТ и один эпизод парной наджелудочковой эктопии; выявлено 1 835 желудочковых и 8 наджелудочковых экстрасистол;
- *рентгенография желудка:* глотание не нарушено; пищевод свободно проходим для бариевой взвеси; признаки недостаточности кардии, гастроэзофагеального рефлюкса, гастрита;
- *капилляроскопия:* признаки запустевания капиллярного русла: поздний склеродермический тип с миопатическим компонентом;
- *электронейромиография (ЭНМГ) верхних конечностей:* признаки умеренно выраженных демиелинизирующих сенсорных невропатий срединных нервов на обеих верхних конечностях;
- *остеосцинтиграфия и сцинтиграфия суставов:* сцинтиграфические признаки поражения суставов разных областей; дегенеративно-дистрофические изменения грудного отдела позвоночника;
- *МРТ шейного отдела позвоночника:* дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника (остеохондроза, деформирующего спондилеза, спондилоартроза), циркулярные протрузии дисков;
- *УЗИ щитовидной железы:* признаки гипоплазии щитовидной железы;
- *УЗИ брюшной полости, мочевой системы:* патологии не выявлено.

Больная П. была проконсультирована ревматологом ГКГ МВД России, и по результатам всех проведенных исследований был выставлен окончательный диагноз: «системная склеродермия».

В апреле 2021 г. пациентка П. впервые была проконсультирована в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (НИИР), где был подтвержден диагноз ССД. По классификационным критериям отмечались: склеродерма – 2 балла, телеангиэктазии – 2 балла, ИПЛ – 2 балла, синдром Рейно – 3 балла, капилляроскопические изменения – 3 балла. Итого – 12 баллов, что соответствует диагнозу ССД. В это же время больная стала отмечать изжогу, затруднение при прохождении твердой пищи по пищеводу.

Таким образом, был сформулирован окончательный диагноз. Основной: *«диффузная склеродермия с поражением кожи (плотный отек пальцев кистей рук, склередема, дигитальные язвочки в анамнезе, диффузная гиперпигментация кожи, телеангиэктазии), легких (интерстициальное поражение по типу «сотового» легкого), синдром Рейно (капилляроскопия – поздний склеродермический тип с миопатическим компонентом), гипотония пищевода, эзофагит, двусторонняя сенсорная невропатия срединных нервов, АВ блокада 1 ст., хроническое течение, активность 1, АНФ 1:640, фибрилларин (anti-U3-RNP +)».* Сопутствующие заболевания: *хронический аутоиммунный тиреоидит, атрофический вариант; первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация; распространённый остеохондроз позвоночника с болевым мышечно-тоническим синдромом на шейном уровне; цервикокраниалгия; торакалгия; аксиальная хиатальная грыжа; недостаточность кардии; хронический гастрит, ремиссия; смещенная носовая перегородка с нарушением носового дыхания; вазомоторный ринит, ремиссия; хронический субатрофический фарингит, ремиссия; розацеа стероидного генеза.*

Тактика лечения: назначен метипред 8 мг/сут., с конца апреля в/в инфузии циклофосфамида 1000 мг с эффектом в виде уменьшения кашля, одышки (суммарно введено 4 г циклофосфамида), дипиридамол 75 мг/с. На фоне терапии тошнота, рвота. Принимала метоклопрамид. Ухудшение состояния с конца августа–сентября 2021 г. в виде усиления одышки, кашля, тяжести в грудной клетке. Очередная инфузия циклофосфамида в конце сентября 2021 г. не проводилась из-за ОРВИ. В связи с тем, что ведущим клиническим проявлением заболевания

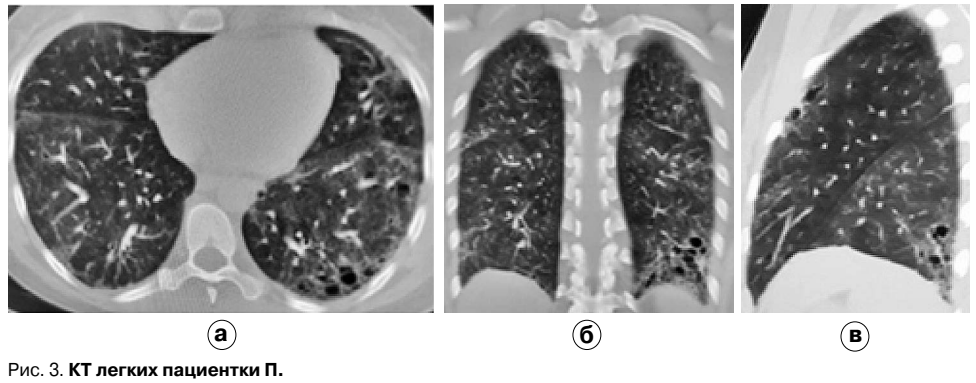


Рис. 3. **КТ легких пациентки П.**

у пациентки является поражение легких с признаками фиброзирования и снижением диффузионной способности, в октябре 2021 г. назначена анти-В-клеточная терапия ритуксимабом 1000 мг в сочетании с мофетила микофенолатом (ММФ) 1000 мг в сут. без последующего увеличения дозы. Через несколько дней после введения ритуксимаба появились отеки ног и лица, усиление одышки, чувство тяжести в грудной клетке. Исключены ТЭЛА, ишемия миокарда, тромбозы глубоких вен нижних конечностей. С октября – ноября 2021 г., после инсоляции и лазерной эпиляции ног, П. отметила появление округлых очажков коричневого цвета на коже голеней с тенденцией к распространению. В марте 2022 г. – стационарное лечение в НИИР. Проводилась терапия алпростадилом 40 мкг № 5 внутривенно капельно, метипредом 8 мг, ммФ 2 г/сут. Инициирована антифибротическая терапия варгатеф 2 таб./сут. (300 мг/сут.) с положительным эффектом – купирование одышки, кашля. Однако эту дозу больная переносила плохо, развился лекарственный гепатит (боли по ходу пищевода, рвота, головокружение, повышение АЛТ – 112, АСТ – 54), в связи с чем был назначен урсосан 750 мг/сут. После нормализации трансаминаз возобновлен прием варгатефа 150 мг/сут. На фоне терапии отмечено улучшение показателей ФВД, увеличение DLCO на 7%, отсутствие прогрессирования по данным КТ ОГК. По причине развития рвоты у больной П. (за 1 мес. похудела на 7 кг) был отменен ммФ с 06.2022, назначен метипред 4 мг/сут.

С лета 2022 г. наблюдалось ухудшение состояния в виде усиления одышки, учащения синдрома Рейно. Госпитализирована в НИИР для подбора терапии. По данным КТ ОГК от 09.22 г. – без отрицательной динамики; отмечено небольшое снижение DLCO. Учитывая плохую переносимость ммФ, препарат заменен на азатиоприн 100 мг/сут. Продолжено лечение: метипред 4 мг/сут., дипиридамол 75 мг/сут., варгатеф 150 мг/сут., вазостенон 40 мкг в/в кап. № 5, омевел 20 мг/сут., левотироксин 75 мкг/сут., холекальциферол 4 капли/сут., а также электростимуляция на область сгибателей и разгибателей запястья и пальцев кистей рук, рефлексотерапия, иглотерапия, массаж, ЛФК. На фоне терапии – улучшение общего самочувствия. Отмечены уменьшение одышки и частоты атак синдрома Рейно.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует достаточно позднюю диагностику ССД (спустя 6 лет от начала первых проявлений) у пациентки П. с типичным дебютом в виде синдрома Рейно и быстрым вовлечением в процесс дыхательной системы.

Таким образом, ведущими клиническими проявлениями заболевания являются интерстициальное поражение легких со снижением диффузионной способности легких и сосудистые нарушения (синдром Рейно).

Следует отметить, что последние несколько обострений ССД у больной были связаны с инсоляцией и проведением лазерной терапии. Кроме того, имелись тенденция к нарастанию АНФ до 1/1280, гиперемия щек и спинки носа, микроальбуминурия, в связи с чем у клинициста должна была появиться настороженность в плане развития смешанного заболевания соединительной ткани (*overlap-синдром,* ССД-СКВ). В то же время, несмотря на длительное течение поражения легких (4 года), в настоящее время отсутствуют признаки легочной гипертензии.

Назначение современной антифибротической терапии нинтеданиба (варгатеф) показало положительный клинический эффект и улучшение легочных показателей – ФВД, прирост DLCO на 7%, отсутствие отрицательной динамики по данным КТВР.

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики ИПЛ у пациентки с ССД с подозрением на поражение легких. Даже наличие морфологического материала легких требует глубокого осмысления и учета всех особенностей течения каждого из заболеваний. Закономерным в данном случае выглядит обсуждение клинического диагноза и тактики лечения таких пациентов консилиумом врачей (пульмонолога, рентгенолога, морфолога и ревматолога).

Литература

1. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (системные ревматические заболевания). Руководство для врачей. – М.: Медицина. 1994, – 250 с.
2. Ревматология / Под. ред. Е.А. Насонова. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 464 с.
3. Респираторная медицина. Руководство в 3 т. / Под. ред. А.Г. Чучалина. – М., 2017. – Т. 3. – С. 329–364 с.
4. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани // Пульмонология. – 2019. – № 5. – С. 604–611.
5. Morisset J., Vittinghoff E., Elicker B.M. Mortality risk prediction in scleroderma-related interstitial lung disease: the SADL model. Chest. 2017; 152: 999–1007.
6. Авдеев С.Н., Ананьева Л.П., Жиляев Е.В. и др. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» // Современная ревматология. – 2020. – № 1. – С. 125–128.
7. Mira-Avendano I., Abril A., Burger C.D. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. Mayo Clin Proc. 2019; 94: 309–325.
8. Solomon J.J., Olson A.L., Fischer A., Bull T., Brown K.K., Raghu G. Scleroderma lung disease. Eur Respir Rev. 2013; 22: 6–19.
9. Cottin V., Brown K.K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respir Res. 2019; 20 (1): 13.
10. Aparicio I.J., Lee J.S. Connective tissue disease associated interstitial lung diseases: unresolved issues. Semin Respir Crit Care Med. 2016; 37: 468–476.
11. Овчаренко С.И., Сон Е.А., Капустина В.А. Мультидисциплинарный подход в диагностике идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии // Терапевтический архив. – 2019. – № 3. – С. 101–106.
12. Шмелев Е.И., Эргешов А.Э., Гергерт В.Я. Дифференциальная диагностика идиопатического легочного фиброза // Терапевтический архив. – 2020. – № 3. – С. 102–108.
13. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологоанатомическая диагностика идиопатического легочного фиброза // Consilium medicum. – 2017. – № 3. – С.14–16.

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_31

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОСТОЯННУЮ ТЕРАПИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ

РОМАШЕВСКИЙ Б.В., к.м.н, доцент 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова», полковник мед. службы в запасе, *borisrom1966@mail.ru*

САЛУХОВ В.В., д.м.н., профессор, нештатный главный эндокринолог Минобороны России, врач-терапевт, начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, полковник мед. службы, *vlasaluk@yandex.ru*

МАКСИМ О.В., к.м.н, преподаватель 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, *ovmaks1611@mail.ru*

ШАРЫПОВА Т.Г., аспирант 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, *tatyana-sharypova@mail.ru*

ЗОЛОТУХИН Н.Н., к.м.н., доцент, врач-эндокринолог, главный врач-терапевт ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», доцент кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы, *znn1971@gmail.com*

Глюкокортикоиды являются эффективными противовоспалительными средствами и относятся к препаратам первой линии в лечении многих аутоиммунных заболеваний. В то же время длительный прием супрафизиологических доз глюкокортикоидов может привести к развитию глюкокортикоид-индуцированной надпочечниковой недостаточности, ассоциированной с высоким риском развития аддисонического криза и летального исхода. Одним из сложных вопросов является периоперационное ведение пациентов, получающих постоянную терапию глюкокортикоидами. Хирургическое лечение является сильным стрессом, значительно увеличивающим потребность в глюкокортикоидах, что в условиях глюкокортикоид-индуцированной надпочечниковой недостаточности может вызвать тяжелые интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, периоперационное введение, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, глюкокортикоид-индуцированная надпочечниковая недостаточность, аддисонический криз.

SPECIFICS OF PERIOPERATIVE MANAGEMENT OF PATIENTS RECEIVING CONTINUOUS GLUCOCORTICOIDS THERAPY

Romashevskiy B., Salukhov V., Maksim O., Sharypova T., Zolotukhin N.

Glucocorticoids are effective anti-inflammatory agents and first-line drugs in the treatment of many autoimmune diseases. At the same time, long-term use of supraphysiological doses of glucocorticoids can lead to the progress of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency, which is associated with a high risk of Addisonian crisis and fatality. The perioperative management of patients receiving continuous glucocorticoid therapy is one of the challenging issues. Surgical treatment is highly stressful and significantly increases the need for glucocorticoids; it can cause severe intraoperative and postoperative complications in conditions of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency.

Key words: glucocorticoid, perioperative management, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoid-induced adrenal insufficiency, Addisonian crisis.

Введение

Глюкокортикоиды (ГК) являются эффективными противовоспалительными средствами и относятся к препаратам первой линии в лечении многих заболеваний [1–3]. В мире распространенность применения ГК составляет от 1 до 3 % взрослого населения [3]. В то же время

длительный прием супрафизиологических доз ГК может привести к развитию глюкокортикоид-индуцированной надпочечниковой недостаточности (ГК-НН), которая ассоциирована с высоким риском развития аддисонического криза и летального исхода. Еще в начале XX в. было установлено, что у собак с адреналэктомией после лапаротомии развивался циркуляторный шок, который можно было предотвратить введением ГК [2, 3]. В 1950-х гг. появился ряд публикаций, где описывались пациенты с ревматоидным артритом, получавшие длительную терапию ГК и умершие вскоре после операции на суставах. При аутопсии были выявлены признаки двусторонней атрофии коры надпочечников, что могло вызвать нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси) и явиться причиной летального исхода в периоперационном периоде (ПП) [4, 5]. Результаты этих исследований продемонстрировали высокий риск развития послеоперационного аддисонического криза у больных, длительно принимающих ГК, что привело к рутинному использованию в ПП высоких доз ГК.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность использования высоких доз ГК в ПП. В то же время недостаточная доза ГК в ПП может повысить риск развития острой сердечно-сосудистой недостаточности, а высокие дозы несут риск гипергликемии, артериальной гипертензии, развития оппортунистических инфекционных осложнений, остеопении, венозной тромбоэмболии и ухудшения процессов регенерации ран [5–7].

Таким образом, одним из сложных вопросов остается тактика ведения пациентов в ПП, получающих постоянную терапию ГК. Хирургическое лечение является сильным стрессом, значительно увеличивающим потребность в ГК, что в условиях ГК-НН может вызвать тяжелые интраоперационные и послеоперационные осложнения. Современные клинические рекомендации по периоперационному ведению пациентов, получающих ГК, не всегда применимы в реальной клинической практике. Кроме того, отсутствует четкая корреляция между лабораторными показателями, отражающими функцию ГГН-оси, и тяжестью течения заболевания. В ряде работ важное значение придается суточной дозе, путях введения и продолжительности ГК-терапии.

Цель исследования

Провести анализ данных литературы о физиологических аспектах патогенеза ГК-НН и современных персонализированных подходах к периоперационному ведению пациентов, длительно получающих терапию ГК.

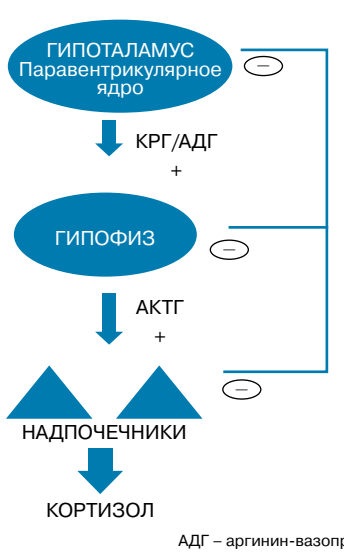
Материалы и методы

Проведен обзор современных отечественных и зарубежных литературных источников с использованием eLibrary.Ru, PubMed, MEDLIN, посвященных физиологическим аспектам патогенеза ГК-НН, влиянию различных форм ГК на функциональное состояние ГГН-оси и современным персонализированным подходам к ведению пациентов в ПП, длительно получающих терапию ГК.

Результаты и обсуждение

Особенности регуляции функции гипоталамо-гипофизарной системы в периоперационном периоде

ГГН-ось регулируется классической отрицательной обратной связью при участии кортизола, а также других нейрогуморальных факторов (см. рис.), включая вазопрессин (АДГ), активность вегетативной нервной системы, выраженность воспаления, применение опиоидов и др. Секреция кортизола у взрослых составляет около 20–30 мг/сут. и может увеличиваться до 200–300 мг во время сильного стресса [4–7]. В плазме крови преимущественное количество кортизола (90%) связывается с кортикостероид-связывающим глобулином (КСГ), около 5% – с альбумином, а оставшаяся фракция (около 5%) представляет собой активный свободный кортизол [5, 8, 9]. Свободный кортизол связывается с глюкокортикоидными рецепторами (рГК) в цитоплазме клеток-мишеней. В последующем комплекс ГК-рГК перемещается в ядро, где регулирует транскрипцию, индукцию и репрессию множества генов [9].



Активаторы	Ингибиторы
Гипоталамус	
Серотонин Ацетилхолин ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α Простагландины Глутамат	Норадреналин ГАМК ФНО-α*
Гипофиз	
Эпинефрин ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α ЛИФ	Опиоиды Окситоцин
Надпочечники	
ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α КРГ Серотонин ВИП АДГ	ФНО-α* Активин BNP

АДГ – аргинин-вазопрессин; АКТГ – адренокортикотропный гормон; ГАМК – гаммааминомасляная кислота (GABA); КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон; ВИП – вазоактивный интерстициальный пептид; ЛИФ – фактор, подавляющий лейкемию; ФНО-α – фактор некроза опухоли; ИЛ – интерлейкины; * - хроническое воздействие

Регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (адаптировано из [3]).

Глюкокортикоидные рецепторы широко представлены в организме. Кортизол, воздействуя на рГК в гипоталамусе и гипофизе, реализует отрицательную обратную связь в ГГН-оси регуляции [5, 8, 9]. Кроме ядерных (геномных) эффектов ГК, были обнаружены быстрые негеномные эффекты, возникающие после введения высоких доз ГК. Механизмы негеномного действия реализуются при взаимодействии ГК с неспецифическими клеточными мембранными и цитозольными рецепторами путем прямого физико-химического взаимодействия ГК с клеточной мембраной, а также при активации митохондриальной передачи ГК-сигналов [10]. Кроме того, высокие концентрации ГК приводят к индукции отдельных сигнальных путей (включающих цАМФ и различные подклассы киназ), повышают внутриклеточную концентрацию ионов кальция, а также взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами, ответственными за экспрессию митохондриальных генов [3, 5, 9, 10]. Негеномные механизмы действия ГК крайне важны для разработки новых лекарственных форм с более высокой селективностью и лучшим профилем безопасности.

Биологическое действие кортизола дополнительно регулируется специфическими ферментными системами, ответственными за процессы метаболизма ГК. 11β-гидроксистероид дегидрогеназа 2-го типа (11β-HSD2) является ферментом, экспрессирующимся главным образом в почках, толстой кишке, слюнных железах и плаценте, где он катализирует превращение активного кортизола в неактивный кортизон, тем самым защищая ткани от чрезмерной стимуляции ГР. В других тканях (в основном в печени) представлен фермент 11-β-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (11β-HSD1), ответственный за превращение кортизона в кортизол, что при необходимости способствует усилению эффектов ГК [5, 9].

Во время стресса паравентрикулярное ядро гипоталамуса секретирует кортикотропин-рилизинг гормон (КРГ) и вазопрессин (АДГ), которые поступают в портальную систему гипоталамус-гипофиз. В передней доле гипофиза кортикотропные клетки экспрессируют рецептор КРГ (КРГр1), активация которого под действием КРГ приводит к продукции гормона-предшественника АКТГ – проопиомеланокортина. Адренокортикотропный гормон (АКТГ) является основным модулятором синтеза и секреции кортизола в пучковой зоне коры надпочечников. Кроме того, кортикотропные клетки также экспрессируют рецепторы вазопрессина (АДГр1b), и их связывание с лигандом АДГ приводит к синергизму с КРГ, также активируя выработку и секрецию АКТГ [3, 5, 9].

Степень активности ГГП-оси при хирургическом лечении зависит от множества факторов, главными из которых являются индивидуальные и периоперационные. Индивидуальные факторы включают генетические особенности, возраст, пол, сопутствующие заболевания и медикаментозную терапию. К периоперационным факторам относят вид и продолжительность анестезии, длительность и травматичность хирургического вмешательства (ХВ), наличие периоперационных осложнений [4, 6, 8, 11, 12].

Различные виды ХВ по-разному влияют на активность ГГН-оси [3, 8, 11, 12]. Многочисленные исследования, включая систематический обзор и метаанализ 71 исследования с участием 2 953 пациентов, показали, что уровень кортизола увеличивается пропорционально степени ХС [3]. При ХС I степени интраоперационный пик кортизола не наблюдается, тогда как при ХС II степени пик кортизола возникает во время экстубации и возвращается к исходному уровню через 24 час. При ХС III степени пик кортизола отмечен через 6–18 час. после ХВ, сохраняется в течение 24 час. и возвращается к исходному уровню к 5–7-му дню [3, 11].

Таким образом, максимальная активность ГГН-оси ожидается в течение первых 24 час. после ХВ, а возвращение к исходному уровню – на 7-й день после операции [11]. Дополнительным фактором, поддерживающим активность ГГН-оси, является снижение КСГ в течение 24 час. после ХВ, что приводит к повышению уровня свободного кортизола [3, 12]. Причины снижения КСГ и повышения свободного кортизола связывают с воспалительной реакцией в ответ на ХВ, супрессивным действием интерлейкина-6 (ИЛ-6) на синтез КСГ и снижением сродства КСГ к кортизолу [3, 11].

Клиническая картина глюкокортикоид-индуцированной надпочечниковой недостаточности

ГК играют важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы и адреномедуллярной функции надпочечников. В периферических сосудах ГК потенциируют действие на стенку сосудов вазоактивных веществ, особенно катехоламинов [3, 13]. Кроме того, ГК способствуют вазоконстрикции за счет ингибирования эндотелиальной продукции оксида азота и простациклина [3], повышают чувствительность АТ1-рецепторов к ангиотензину II, а также увеличивают экспрессию α-1-адренергических рецепторов и их сродство с норадреналином в гладкомышечных клетках сосудов [14]. Соответственно, во время аддисонического криза наблюдается заметное снижение тонуса сосудов, что приводит к гипотензии, которая в конечном итоге может стать рефрактерной к вазопрессорам.

ГК увеличивают сократимость миокарда за счет увеличения экспрессии генов, ответственных за регуляцию внутриклеточного кальция [3, 14]. В исследованиях по изучению центральной гемодинамики у пациентов с НН были установлены снижение сердечного индекса (СИ) и повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) вне

зависимости от уровня натрия и калия в сыворотке крови [14, 15]. У ряда больных с НН наблюдались признаки сердечной недостаточности с высоким СИ и низким ОПСС [3, 11], артериальная гипотензия, связанная с дегидратацией и длительностью катетеризации правых отделов сердца [11]. У некоторых пациентов с НН выявлено появление или усугубление нарушений атриовентикулярного проведения [11]. Сердечно-сосудистые осложнения регрессируют на фоне заместительной терапии ГКС [15, 16].

Не менее важным эффектом ГК, в частности кортизола, является его влияние на функциональное состояние мозгового вещества надпочечников [9, 16]. Экспрессия и активность фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (фермента, превращающего норадреналин в адреналин) напрямую зависят от концентрации кортизола внутри надпочечников, которая регулируется адренопортальной системой между корой и мозговым слоем [15]. Кортизол может ингибировать катехол-О-метилтрансферазу, приводя к снижению клиренса адреналина [3, 9]. Таким образом, НН может приводить к нарушению адреномедуллярной функции, проявляющемуся существенным снижением катехоламинов и отсутствием их адекватной секреции при стрессе.

Другие симптомы НН в ПП могут быть пропущены из-за их сходства с обычными послеоперационными жалобами (в частности, анорексия, утомляемость, тошнота, рвота, боль в животе, мышечные судороги, слабость, головокружение и т.д.) [16–19].

Медицинский персонал должен быть осведомлен о симптомах НН в случаях отмены или быстрого снижения суточной дозы ГК у пациентов, длительно получающих ГК.

Фармакологические свойства глюкокортикоидов

ГК (в зависимости от периода полураспада) подразделяются на препараты короткого действия, средней продолжительности и длительного действия. Кроме того, фармакологические свойства ГК зависят от способа введения, степени их активности, дозировки, частоты и продолжительности терапии.

Пероральные ГК быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта и обладают высокой (60–100%) биодоступностью [3, 20]. При внутримышечном введении всасывание происходит достаточно быстро, а при подкожных инъекциях абсорбция медленнее и зависит от количества подкожно-жировой клетчатки [20].

Системная абсорбция ГК при ингаляционном, офтальмическом, буккальном или ректальном введении значительно ниже, но все они потенциально могут подавлять ГГН-ось. Местное всасывание ГК зависит от целостности кожно-эпителиального барьера, который может изменяется при воспалении и зависит от толщины кожных покров. Некоторые ГК, например, триамцинолон после внутрисуставной и эпидуральной инъекции медленно всасываются, что способствует формированию их устойчивой супрафизиологической концентрации [20].

Особенности периоперационного ведения больных, длительно получающих глюкокортикоиды

Частота встречаемости ГК-НН в ПП низкая, что во многом обусловлено сложностями в ее диагностике. Во многих случаях единственным критерием ГК-НН является артериальная гипотензия, которая возникает в ответ на снижение дозы или отмены ГК. При анализе причин периоперационной смертности у 57 пациентов, постоянно получавших ГК, было установлено, что только в трех случаях основной причиной смерти явилось развитие острой НН [3]. В других случаях послеоперационную артериальную гипотензию связывали с большой кровопотерей, анафилаксией или сепсисом.

Риск развития ГК-НН зависит от множества факторов, в том числе от типа ГК, их биодоступности, дозы и длительности лечения. В настоящий момент нет единого мнения относительно суточной дозы и продолжительности лечения, которые приводят к развитию ГК-НН [4, 6, 8, 9]. Считается, что применение ГК с системным и пролонгированным действием, использование высоких дозировок и длительной терапии, прием ГК в вечернее время, многократные курсы лечения и частые ежедневные инъекции несут более высокий риск развития ГК-НН [4, 12, 14]. Появление клинических признаков гиперкортицизма свидетельствует о подавлении ГГН-оси.

Пероральные глюкокортикоиды

Они обладают наиболее выраженным системным действием, что потенциально может привести к подавлению функции ГГН-оси и неадекватной секреции кортизола в стрессовых ситуациях – вплоть до развития НН. Пациенту с НН для поддержания основных функций организма вне стресса необходимо примерно 4–5 мг преднизолона или его эквивалента в сутки. Для стратификации риска подавления ГГН-оси предложено выделять 3 группы пациентов: с низким, высоким или промежуточным риском развития НН [3].

К низкому риску НН относятся больные, принимающие небольшие дозы ГК (<5 мг/сут. преднизолона или его эквивалента) или любые дозы ГК на протяжении менее 3 недель. Пациенты, принимающие высокие дозы ГК более 3 недель (>20 мг/сут. преднизолона или его эквивалента) или имеющие клинические признаки гиперкортицизма, относятся к группе с высоким риском НН.

К промежуточному риску НН можно отнести пациентов, принимающих ГК в средней дозировке (5–20 мг/сут. преднизолона или его эквивалента) на протяжении 3 недель и более при отсутствии признаков гиперкортицизма.

Принято считать, что низкие дозы ГК, принимаемые утром, независимо от длительности терапии, не влияют на риск развития НН. Так, у 50 больных, длительно принимающих преднизолон (средняя длительность – около 4 лет) в суточной дозе <5 мг/сут., отсутствовали клинические и лабораторные (по данным стимулирующего теста с кортикотропином) признаки НН [20]. Соответственно, пациентам, принимающим <5 мг/сут. преднизолона или его эквивалента, не рекомендуется дополнительное обследование для диагностики НН. Исключение составляют те, которым непосредственно перед ХВ снизили дозу ГК до <5 мг/сут. преднизолона или его эквивалента [20]. Такие больные в ПП должны пройти короткий курс парентеральной терапии ГК или по возможности вернуться к исходной суточной дозе ГК. В то же время существует слабая корреляция между лабораторными показателями, характеризующими степень подавления ГГН-оси, и клиническим исходом при ГГ-НН [3, 18, 19].

Высокие дозы ГК, принимаемые кратковременно, часто вызывают подавление ГГН-оси, однако развитие манифестной формы НН встречается редко. Установлено, что короткий курс преднизолона в высокой суточной дозе (использовалось 40 мг 3 раза в день в течение 3 дней с последующим снижением дозы в течение последующих 4 дней) приводил к транзиторному подавлению ГГН-оси [3, 20]. При этом восстановление ГГН-оси (по результатам стимуляционного теста с кортикотропином и кортикотропин-рилизинг гормоном) наблюдалось через 1 неделю после окончания лечения. Указывается, что использование преднизолона в суммарной суточной дозе от 40 до 100 мг/м^2 в течение 1 мес. может привести к подавлению ГГН-оси с последующим восстановлением таких нарушений в течение 1 недели. Также исследователи обращают внимание, что даже короткие курсы пульс-терапии метилпреднизолоном (250–1000 мг/сут.) вызывают кратковременное снижение уровня базального кортизола <5 мкг/дл с последующим восстановлением до референсных значений в течение нескольких дней [3, 20].

Таким образом, продолжительность терапии, по-видимому, оказывает большее влияние на подавление ГГН-оси, чем используемая суточная доза ГК. Большинство документально подтвержденных случаев аддисонических кризов развились у пациентов, постоянно получавших длительную терапию ГК [3, 4, 12, 14, 15]. В связи с этим больным, принимающим ГК менее 3 недель до планируемого ХВ, не показано проведение дополнительной оценки функциональной активности ГГН-оси, кроме рутинного периоперационного мониторинга.

Пациенты, принимающие более 1 мес. ГК в дозе >5 мг/сут. преднизолона или его эквивалента, могут иметь различную степень подавления ГГН-оси [3, 20]. Риск подавления ГГН-оси тем выше, чем более высокие дозировки ГК и большая длительность курса терапии применялись. Таким пациентам не следует прекращать прием ГК перед операцией без дополнительной оценки ГГН-оси. Большинство из этих больных могут оставаться на текущей дозе ГК в ПП. В иных случаях рекомендовано непосредственно после ХВ провести короткий курс внутривенного введения ГК до тех пор, пока не возобновится пероральный прием ГК.

Применение других форм глюкокортикоидов

Внутрисуставные и эпидуральные инъекции глюкокортикоидов

Риск развития НН при внутрисуставном введении ГК остается в значительной степени недооцененным [21]. Способность ГК при внутрисуставном введении подавлять ГГН-ось зависит от дозировки, периода полувыведения препарата, его растворимости, васкуляризации синовиальной оболочки (она существенно увеличивается при воспалении), количества инъецированных суставов и частоты инъекций [19, 21]. В метаанализе по оценке безопасности терапии ГК было показано, что внутрисуставной и пероральный приемы ГК несут самый высокий риск осложнений, связанный с подавлением ГГН-оси [3]. Было продемонстрировано, что у 25% пациентов, получивших однократную внутрисуставную инъекцию 80 мг метилпреднизолона ацетата, развились признаки подавления ГГН-оси между 2-й и 4-й неделями после введения препарата с последующим восстановлением к исходному уровню в течение 1 мес. [21]. Длительность периода восстановления ГГН-оси при одновременной инъекции в несколько суставов существенно удлиняется. Так, одновременная инъекция 80 мг метилпреднизолона ацетата в оба коленных сустава приводила к подавлению оси ГГН-оси у 60% пациентов на 1-й неделе, у 30% обследуемых – между 2-й и 4-й неделями и у 10% пациентов – на 8-й неделе [21]. Поэтому рекомендуется оценивать функцию ГГН-оси у пациентов, которые получали 3 и более инъекции ГК в течение 6 мес. до ХВ [3].

Ингаляционные глюкокортикоиды

Они способны оказывать системное действие на организм, так как абсорбируются сосудистой сетью легких, при этом незначительная часть препарата проглатывается со слюной, всасываясь в желудочно-кишечном тракте [22]. В систематическом обзоре по изучению безопасности ингаляционных ГК у пациентов с бронхиальной астмой более высокий риск подавления ГГН-оси зафиксирован при использовании высоких доз флутиказона и его эквивалента (>1000 мкг/сут.), по сравнению со средними (200-1000 мкг/сут.) и низкими дозами (<200 мкг/сут.), что сопровождалось развитием НН у 18,5%, 5,4% и 1,5% больных, соответственно. Было установлено, что длительный прием ингаляционных ГК (>1 года) имел самый высокий риск развития НН, по сравнению со средним (от 1 до 12 мес.) и краткосрочным (<1 мес.) периодом применения, при этом подавление функции ГГН-оси отмечено у 20,3%, 9,0% и 1,3% пациентов, соответственно [3, 22].

Необходимо учитывать и особенности подавляющего влияния разных молекул ГК. Так, риск подавления базального кортизола был выше при приеме флутиказона, по сравнению с другими ингаляционными стероидами в той же эквивалентной дозе [3].

Оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси

Всем пациентам, имеющим риск развития периоперационной НН, необходимо проведение оценки функции ГГН-оси.

Исследование базального кортизола крови является скрининговым тестом при подозрении на НН [23, 24]. Показатели кортизола >500 нмоль/л свидетельствуют об отсутствии НН, а значения <100 нмоль/л подтверждают ее наличие. При сомнительных результатах, особенно у больных, принимающих ГК, рекомендуется проведение пробы с инсулиновой гипогликемией или с синтетическим аналогом АКТГ – тетра-

козактидом (временно не доступен в России). Следует отметить, что при определении уровня кортизола на фоне продолжающегося приема ГК следует применять методы иммунологического анализа, не вызывающие перекрестной реакции с принимаемыми препаратами [23].

Проба с инсулиновой гипогликемией, обладая высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике ГК-НН, дает возможность оценить функцию всех звеньев ГГН-оси. НН исключается, если в ходе теста на фоне снижения гликемии менее 2,2 ммоль/л уровень кортизола превышает 500 нмоль/л [23]. Недостатком теста является риск развития тяжелой гипогликемии, что при имеющейся НН может спровоцировать развитие аддисонического криза. Проба противопоказана лицам старше 60 лет, пациентам с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями, эпилепсией, а также при беременности. В этих случаях предлагается применять пробу с 1 мг глюкагона, который, стимулируя секрецию АКТГ, позволяет оценить функцию ГГН-оси. Уровень кортизола >599 нмоль/л, измеренный через 90, 120, 150, 180, 210 и 240 мин. после введения глюкагона, исключает НН. Необходимо отметить, что у 10-20% здоровых лиц на фоне пробы кортизол не достигает целевых значений, в связи с этим низкие показатели кортизола не позволяют подтвердить диагноз.

Менее чувствительным (93%) и специфичным (64%) тестом является проба с синтетическим аналогом АКТГ, в ходе которой оценивают уровень кортизола через 30 мин. после введения 250 мкг синтетического АКТГ (тетракозактид). Уровень кортизола >497 нмоль/л исключает риск развития НН в ПП и не требует дополнительных доз ГК. Важно отметить, что у больных, недавно перенесших хирургические вмешательства или травмы на гипофизе и имеющих острый дефицит АКТГ, тест с АКТГ не проводится из-за низкой информативности. Оценка уровня АКТГ имеет важное значение для дифференциальной диагностики первичных НН и ГК-НН [23, 24]. Так, у пациентов с ГГ-НН уровень АКТГ ниже или в пределах референсных значений. При первичной НН концентрация АКТГ выше референсных значений. Кроме того, определяются низкие или низконормальные значение альдостерона и высокие показатели ренина.

Периоперационное ведение пациентов, получающих глюкокортикоиды

За последние десятилетия опубликовано большое количество работ по периоперационному применению ГК пациентами, длительное время получающими ГК перед операцией [4, 6, 8, 12, 25, 26, 27]. Некоторые из этих рекомендаций основаны на оценке секреции кортизола во время стресса, в других использовался эмпирический подход. В то же время большинство экспертов указывало на применение неоправданно высоких доз ГК в ПП, что сопровождалось различными нежелательными явлениями. Отсутствие доказательств эффективности применения в ПП высоких доз ГК послужило причиной рекомендовать более низкие дозы и более короткий курс терапии. В последних протоколах по периоперационному применению ГК рекомендуется применение гидрокортизона в суточной дозе не более 100–200 мг с постепенным снижением (вплоть до отмены) в течение <7 дней [4, 14, 15].

Установлено [27], что у больных с НН внутривенное введение 20 мг гидрокортизона за 2–4 час. до интубации трахеи приводило к восстановлению уровня кортизола до значений, сравнимых с показателями у пациентов с интактной ГГН-осью. В послеоперационном периоде введение 25 мг гидрокортизона с последующим его снижением до 15 мг каждые 6 час. не привело к развитию нежелательных явлений или симптомов НН. Таким образом, внутривенное введение гидрокортизона в дозе от 15 до 25 мг каждые 6 час. (60–100 мг/сут.) обеспечивает потребность в ГК у пациентов с ГК-НН в ПП даже при выполнении больших по объему ХВ.

Некоторые авторы утверждают, что непрерывная инфузия гидрокортизона обеспечивает более стабильные концентрации ГК в крови в отличие от внутримышечного или внутривенного введения [28]. Однако применение этого метода введения ГК требует дополнительного венозного доступа, что в условиях объемных ХВ трудновыполнимо. Кроме того, отсутствуют доказательства, указывающие на преимущества непрерывной инфузии, по сравнению с традиционными инъекциями гидрокортизона в снижении риска развития НН в ПП [3].

Выводы

На протяжении более 70 лет периоперационное ведение пациентов, длительно получающих глюкокортикоиды до операции, является серьезной темой дискуссий. Очевидно, что в большинстве случаев необходима оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у больных, прекративших терапию глюкокортикоидами перед операцией. В настоящее время отсутствует консенсус по алгоритму применения глюкокортикоидов в периоперационном периоде. В рутинной клинической практике часто используют неоправданно высокие дозы глюкокортикоидов, что может привести к ряду нежелательных явлений. Обзор литературы показал, что большинству пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, достаточно продолжить прием своей обычной суточной дозы препарата вместе с коротким курсом периоперационного внутривенного введения глюкокортикоидов. В этих случаях адекватным является внутривенное введение гидрокортизона <100 мг/сут. с быстрым его снижением до предоперационной дозы глюкокортикоидов. Больные с риском развития надпочечниковой недостаточности в ПП нуждаются в тщательном мониторинге основных показателей сердечно-сосудистой системы с целью своевременной диагностики надпочечниковой недостаточности и аддисонического криза.

Следует также отметить, что целесообразно проведение крупных проспективных исследований, направленных на оптимизацию алгоритмов периоперационного ведения пациентов, длительно получающих глюкокортикоиды.

Литература

1. Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Салухов В.В. и др. Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести // Медицинский совет. – 2023. – № 4. – С. 70–76. doi.org/10.21518/ms2023-076

2. Мохорт Т.В. Глюкокортикостероиды в общеврачебной практике: взвешенный подход и особенности длительного ведения пациентов // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2021. – № 2. – С. 82–93.

3. Cardenas S.M.C., Santhanam P., Morris-Wiseman L. et al. Perioperative evaluation and management of patients on glucocorticoids. Journal of the Endocrine Society. 2023; 7: 1–16. doi: 10.1210/jendso/bvac185

4. Лялина В.В., Борисовская С.В., Скрипниченко Э.А. и др. Периоперационное ведение пациентов с ревматологическими заболеваниями: рекомендации по применению глюкокортикостероидов, болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, генно-инженерных биологических препаратов, нестероидных противовоспалительных препаратов // Архив внутренней медицины. – 2022. – № 1. – С. 22–34. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-22-34

5. Langouche L., Téblick A., Gunst J., Van den Berghe G. The Hypothalamus-pituitary-adrenocortical Response to Critical Illness: A Concept in Need of Revision. Endocrine Reviews, 2023; bnad021. doi: 10.1210/endrev/bnad021

6. Дунц П.В., Ли О.Е., Шуматов В.Б. Периоперационное ведение пациентов с надпочечниковой недостаточностью // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019/ – № 1. – С. 58–65. doi: 10.21320/1818-474X-2019-1-58-65

7. Чугунов А.А., Салухов В.В., Данцева О.В. и др. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции // Медицинский альянс. – 2021. № 1. – С. 43–51.

8. Prete A., Yan Q., Al-Tarrah K. et al. The cortisol stress response induced by surgery: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 89 (5): 554–567. doi: 10.1111/cen.13820

9. Gjerstad J.K., Lightman S.L., Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. Stress. 2018; 21 (5): 403–416. doi: 10.1080/10253890.2018.1470238

10. Тодосенко Н.М., Королева Ю.А., Хазиахматова О.Г. и др. Геномные и негеномные эффекты глюкокортикоидов // Гены и клетки. – 2017. – № 1. – С. 27–33. doi: 10.23868/201703003

11. Khoo B., Boshier P.R., Freethy A. et al. Redefining the stress cortisol response to surgery. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 87 (5): 451–458. doi:10.1111/cen.13439

12. Woodcock T., Barker P., Daniel S. et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the perioperative period for patients with adrenal insufficiency. Anaesthesia. 2020; 75: 654–663. doi:10.1111/anae.14963

13. Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А. и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии // Медицинский совет. – 2021. – № 12. – С. 162–172. doi: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172

14. Joseph R.M., Hunter A.L., Ray D.W., Dixon W.G. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46 (1): 133–141. doi: 10. 1016/j.semarthrit.2016.03.001

15. Hamrahian A.H., Fleseriu M. Evaluation and management of adrenal insufficiency in critically ill patients: disease state review. Endocr Pract. 2017; 23 (6): 716–725. doi: 10.4158/EP161720.RA

16. Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А. Вторичная надпочечниковая недостаточность – новые аспекты диагностики и лечения // Доктор.ру. – 2021. – № 2. – С. 51–59. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-51-59

17. Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю., Короткова Т.Н. Современные возможности и перспективы в терапии надпочечниковой недостаточности // FOCUS. Эндокринология. – 2023. – № 1. – С. 89–96. doi: 10.15829/2713-0177-2023- 20

18. Prete A., Taylor A.E., Bancos I. et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (7): 2262–2274. doi: 10.1210/clinem/dgaa133

19. Prete A., Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ. 2021; 374 (1380): 1–20. doi: 10.1136/bmj.n1380

20. Paragliola R.M., Papi G., Pontecorvi A., Corsello S.M. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Int J Mol Sci. 2017; 18 (10): 2201. doi: 10.3390/ijms18102201

21. Johnston P.C., Lansang M.C., Chatterjee S., Kennedy L. Intra-articular glucocorticoid injections and their effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function. Endocrine. 2015; 48 (2): 410–416. doi: 10.1007/s12020-014-0409-5

22. Woods C.P., Argese N., Chapman M. et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. Eur J Endocrinol. 2015; 173 (5): 633–42. doi: 10.1530/EJE-15-0608

23. Мельниченко г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. и др. Клинические рекомендации РАЭ по диагностике и лечению первичной надпочечниковой недостаточности у взрослых // Consilium medicum. – 2017. – № 4.

24. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. Руководство для врачей / С.Б. Шустов, Ю.Ш. Халимов, В.В. Салухов, г.Е. Труфанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 270 с.

25. Амирджанова В.Н., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов 2017 // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 5. – С. 549–555. doi: 10.14412/1995-4484-2018-549-555

26. Клименко А.А., Кондрашов А.А. Периоперационное ведение пациентов с ревматическими заболеваниями: проблемы и их решение // Клиницист. – 2019. – № 1–2. – С. 11–8. doi: 10.17650/1818-8338-2019-13-1-2-11-18

27. Arafah B.M. Perioperative glucocorticoid therapy for patients with adrenal insufficiency: dosing based on pharmacokinetic data. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (3): 753–761. doi: 10.1210/ clinem/dgaa042

28. Borresen S.W., Klose M., Glintborg D. et al. Approach to the patient with glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2022; 107 (7): 2065–2076. doi: 10.1210/clinem/dgac151 ■

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_38

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *SARS-COV-2*, У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ И СОТРУДНИКОВ РОСГВАРДИИ УРАЛЬСКОГО РЕГИОНА

ЧЕРНОВ В.С.,
к.м.н., старший врач-инфекционист инфекционного отделения ФГКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, подполковник мед. службы, *medic.tgma@mail.ru*

ПАТЛУСОВ Е.П.,
к.м.н., начальник инфекционного отделения ФГКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, полковник мед. службы, *patl73@mail.ru*

КОЗЛОВ К.В.,
д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, полковник мед. службы, *kosttiak@mail.ru*

ПАТЛУСОВА В.В.,
к.м.н., начальник группы страховой медицины ФГКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации», капитан мед. службы, *patlusovavv@mail.ru*

Статья посвящена выявлению клинико-лабораторных особенностей, характеризующих тяжелое и крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции у военнослужащих и сотрудников Росгвардии Уральского региона, а также прогнозу риска неблагоприятного течения и исхода данного заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, цитокиновый шторм, тоцилизумаб, неинвазивная искусственная вентиляция легких.

THE RELATIONSHIP OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS WITH THE SEVERITY OF THE INFECTION CAUSED BY *SARS-COV-2* IN MILITARY PERSONNEL AND EMPLOYEES OF THE RUSSIAN NATIONAL GUARD OF THE URAL REGION

Chernov V., Patlusov E., Kozlov K., Patlusova V.

The article deals with the detecting clinical and laboratory indicators of severe and very severe course of coronavirus infection in military personnel and employees of the Russian National Guard of the Ural Region and prediction of the risk of unfavorable course and outcome of this disease.

Key words: COVID-19, coronavirus infection, cytokine storm, tocilizumab, noninvasive artificial lung ventilation.

Введение

Пандемия новой коронавирусннной инфекции (НКИ) продолжает оставаться актуальной проблемой национального и мирового здравоохранения. На сегодняшний день в мире зарегистрировано свыше 682 млн случаев заболевания, в том числе 6,9 млн летальных исходов, связанных с COVID-19, и цифры ежедневно увеличиваются [1–4].

Медицинская помощь пациентам с НКИ в Екатеринбурге и Свердловской области оказывалась с 23.03.2020, когда был выявлен первый больной. Несмотря на повсеместно вводимые противоэпидемические мероприятия, заболеваемость населения в Уральском федеральном округе неуклонно повышалась. С марта 2020 г. по март 2023 г. в Свердловской области, вышедшей на 4-е место в России по количеству официально зарегистрированных случаев COVID-19, было выявлено более 580 тыс. пациентов с инфекцией, вызванной *SARS-CoV-2*.

Клинические проявления COVID-19 вариабельны: от бессимптомного течения до развития тотального поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [5–6]. Знание патогенеза развития тяжелых форм позволило добиться значительных успехов в диагностике и лечении НКИ. Выявлено, что тяжелое и крайне тяжёлое течение COVID-19 связано с гиперимунным ответом [5, 7].

Результаты многочисленных клинико-экспериментальных исследований и данные об эффективности многих терапевтических подходов к НКИ за годы пандемии очень противоречивы. В настоящее время в мире нет единых подходов к стратегии и тактике лечения больных НКИ [2–8]. COVID-19 представляет собой сложное по патогенезу заболевание, характеризующееся мультисистемным поражением. Многогранность структуры патогенеза, характеризующаяся развитием гипоксии, разнонаправленными нарушениями системы гемостаза, гиперсекрецией цитокинов, указывает на необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению данной нозологии. Все вышеуказанные причины указывают на необходимость дальнейшего изучения этой патологии и анализа результатов динамического наблюдения за больными.

В ФКУЗ «5 Военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (5 ВКГ ВНГ России, госпиталь) медицинская помощь пациентам с коронавирусной инфекцией, вызванной *SARS-CoV-2*, оказывалась с 18.05.2020. С этого времени инфекционное отделение госпиталя работает в условиях строгого противоэпидемического режима (СПЭР).

Цель исследования

Выявить клинико-лабораторные особенности, характеризующие тяжелое и крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции у военнослужащих и сотрудников Росгвардии Уральского региона, а также прогноз риска неблагоприятного течения и исхода данного заболевания.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе инфекционного отделения 5 ВКГ ВНГ России в период с мая 2020 г. по январь 2022 года. В его основу был положен анализ проспективного, когортного, рандомизированного, контролируемого и динамического обследований 551 больного коронавирусной инфекцией, вызванной *SARS-CoV-2*.

Работа осуществлялась в соответствии с биомедицинской этикой согласно требованиям Женевской конвенции о правах человека (1997) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000).

Критерии включения в исследование: пациенты не моложе 18 лет с лабораторно подтвержденным (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие РНК *SARS-CoV-2*) диагнозом «новая коронавирусная инфекция».

Критерии исключения: возраст менее 18 лет, отрицательный результат ПЦР на наличие коронавируса.

Диагноз «НКИ» всем больным установлен на основании комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, клинического осмотра по органам и системам, исследования крови с помощью общего клинического анализа, биохимического анализа с дополнением исследования на ферритин и витамин D, определения РНК *SARS-CoV-2* методом ПЦР, инструментальных исследований: электрокардиографии (ЭКГ) и компьютерной томографии (КТ) легких.

Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых совокупностей осуществляли по статистическому непараметрическому методу Уилкинсона с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости во всем исследовании был принят равным 5%. Частотный анализ номинальных (качественных) признаков определяли с помощью таблиц сопряженности с оценкой значимости по критерию χ^2 Пирсона. Корреляционные связи количественных и ранговых признаков оценивали коэффициентами ранговой корреляции Спирмена (согласно регламенту SPSS).

Результаты и обсуждение

При анализе клинических данных установлено, что мужчин было достоверно больше – 64,2% (354 чел.), женщин – 35,8% (197 чел.), $p<0,001$. Индексы массы тела (ИМТ) у мужчин (27,14±0,2 кг/м^2) и женщин (27,22±0,3 кг/м^2) были сопоставимы ($p=0,77$). Мужчины были достоверно моложе (36,02±0,7 лет), возраст женщин составил 43,38±0,9 лет ($p=0,001$). Интересно, что существенное гендерное различие выявлено во время обращения за медицинской помощью: у женщин – на 5,2±0,2 день болезни, тогда как мужчины обращались за медицинской помощью на 3,9±0,2 день болезни, $p=0,001$.

При изучении анамнестических данных установлено, что свое заболевание связывали с заражением в профессиональном коллективе, на службе 44,1% исследуемых, семейный факт инфицирования предположили 30,9%, при посещении массовых мероприятий – 2,7%. Источник инфицирования был неизвестен 22,3%.

Наиболее частыми жалобы пациентов были на: слабость – 88,02%, лихорадку – 89,7%, нарушение обоняния и вкуса – 68,8%, головную боль – 61,3%, болезненность за грудиной и першение в горле – 59,2%, нарушение стула (диарею) – 16,9%, чувство тревоги и галлюцинации – 15,1%.

По результатам КТ легких количество больных без поражения легких (КТ0) составило 34,5% (190 чел.). С объемом поражения: КТ1 – 33,2% (183 чел.), КТ2 – 21,2% (117 чел.), КТ3 – 9,1% (50 чел.), КТ 4 – 2,0% (11 чел.).

Клинически не нуждались в респираторной поддержке 47,5% (262 чел.). Получали ингаляции увлажненного кислорода 52,5% (289 чел.), требовали интенсивной терапии и проведения реанимационных мероприятий с подключением неинвазивной вентиляции легких 9,8% (54 чел.).

Таблица 1

Характеристика ИМТ, возраста и срока заболевания больных COVID-19 в зависимости от объема поражения легких (n=551)

Показатель	КТ0 (n=190), I	p¹	КТ1 (n=183), II	p²	КТ2 (n=117), III	p³	КТ3-4 (n=61), IV
ИМТ, кг/м²	24,7±0,3	0,001*	27,4±0,3	0,001*	29,2±0,3	0,117	30,3±0,4
Возраст, лет	30,7±0,8	0,001*	40,5±0,8	0,004*	44,1±1,0	0,123	47,7±1,4
Давность заболевания, дни	2,5±0,2	0,001*	4,8±0,2	0,001*	6,1±0,3	0,398	5,4±0,3

Примечания: n – число больных, использован Z-критерий Уилкинсона; p¹ – различие параметров между когортами I и II; p² – различие параметров между когортами II и III; p³ – различие параметров между когортами III и IV; * – различия в сравниваемых параметрах достоверны.

Таблица 2

Характеристика лабораторных показателей у больных COVID-19 в зависимости от объема поражения легких (n=551)

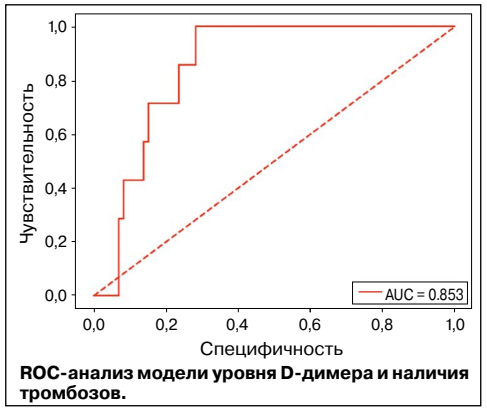
Показатель	КТ0 (n=190), I	p¹	КТ1 (n=183), II	p²	КТ2 (n=117), III	p³	КТ3-4 (n=61), IV
Лейкоциты, 10^9	4,9±0,1	0,202	4,6±0,1	0,070	4,2±0,2	0,114	4,6±0,3
Тромбоциты,10^9	210,2±3,8	0,708	213,7±4,5	0,357	212,2±8,7	0,610	197,9±11,5
Лимфоциты, %	24,9±0,7	0,001*	21,0±0,8	0,001*	16,1±0,7	0,001*	7,6±0,6
АЛТ, Ед./л	47,3±2,8	0,001*	71,0±4,7	0,001*	101,9±6,9	0,001*	170,1±14,3
Железо, мкмоль/л	12,8±0,5	0,254	11,8±0,5	0,001*	7,7±0,5	0,605	7,2±0,6

Примечания: n – число больных, использован Z-критерий Уилкинсона; p¹ – различие параметров между когортами I и II; p² – различие параметров между когортами II и III; p³ – различие параметров между когортами III и IV; * – различия в сравниваемых параметрах достоверны.

По результатам статистического анализа, ИМТ, средний возраст пациентов и предположительный срок инфицирования были достоверно ниже у больных без поражения легких, в сравнении с пациентами с объемом поражения КТ1, и, соответственно, достоверно ниже, чем при поражении легких КТ2. Однако значимых различий у пациентов с КТ2 и с тяжелым поражением КТ3–4 не выявлено (табл. 1).

В анализируемых когортах больных COVID-19, в зависимости от тяжести поражения легких, отмечено достоверное снижение уровня лимфоцитов крови при прогрессировании заболевания. Значимых изменений уровня тромбоцитов и лейкоцитов в исследуемых группах не выявлено. Регистрируются существенное поражение клеток печени, повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) даже у больных с отсутствием поражения легких, а при прогрессировании заболевания показатели АЛТ (табл. 2) возрастают пропорционально поражению легких (p<0,0001), что может быть связано как с прямым цитопатическим действием вируса, так и с избыточной иммунной реакцией организма и лекарственным поражением [7, 8].

Значительное повышение маркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ) и ферритина во многих исследованиях характеризовало тяжесть течения и прогноз заболевания [2, 3]. Аналогичная картина представлена в табл. 3, с. 41. Значения СРБ и ферритина при поступлении достоверно были выше у больных при поражении легких КТ3–КТ4 (p<0,001). Следует отметить низкий уровень витамина D у всех больных коронавирусной инфекцией, даже при отсутствии поражения



ROC-анализ модели уровня D-димера и наличия тромбозов.

легочной ткани и выраженного дефицита витамина D при обширном поражении легких. В коагулограмме было выявлено повышение уровня Д-димера у всех пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии с поражением легких КТ3–КТ4.

При ROC-анализе прогностической значимости уровня Д-димера (как диагностического маркера тромботических осложнений) у пациентов с инфекцией, вызванной *SARS-CoV-2*, отмечены высокая чувствительность лабораторного показателя и его низкая специфичность (см. рис.).

Обращает на себя внимание достоверно более высокие значения интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли (ФНО) у больных COVID-19 при ухудшении рентгенологической картины и нарастании, соответственно, дыхательной недостаточности (p<0,001). В данном исследовании всем пациентам с коронавирусной инфекцией определялся уровень инсулина крови с дальнейшим анализом индекса инсулинорезистетности (HOMA-IR). Этот показатель был достоверно выше у больных с нарастанием повреждения легочной ткани и значительно выше нормы у тех, кто находился на ИВЛ с обширным поражением легких КТ3-КТ4 (табл. 4).

Имеются литературные данные, свидетельствующие, что факторами, отягощающими течение коронавирусной инфекции, являются пожилой и старческий возраст пациента и отягощенный преморбидный фон [8]. В данном исследовании использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена, где достоверно подтверждена взаимосвязь возраста и ИМТ с тяжестью патологического процесса. Достоверно высокий уровень корреляции ρo>0,7 зарегистрирован с лабораторными значениями ферритина и IL-6 (табл. 5).

Результаты проведенного исследования совпадают с литературными данными о том, что патологические процессы в организме, запускаемые вирусом SARS-nCoV-2, во многом связаны с гуморальным и клеточными звеньями иммунитета [9].

Выявленное по результатам данного исследования значительное повышение маркеров воспаления СРБ и ферритина согласуется с результатами ранее проведенных исследований и характеризует тяжесть течения и прогноз заболевания [10].

По результатам многоцентрового рандомизированного контролируемого исследова-

Таблица 3

Характеристика СРБ, уровня ферритина, Д-димера, витамина D и возраста у больных COVID-19 в зависимости от степени поражения легких (n=551)

Показатель	КТ0 (n=190), I	p¹	КТ1 (n=183), II	p²	КТ2 (n=117), III	p³	КТ3-4 (n=61), IV
СРБ, мг/л	9,7±1,2	0,001*	18,0±1,5	0,001*	40,8±3,2	0,001*	91,2±5,1
Ферритин, нг/мл	77,5±5,7	0,001*	175,7±9,7	0,001*	339,5±20,3	0,001*	611,9±35,3
Д-димер, мкг/мл	0,25±0,9	0,001*	0,9±0,6	0,1	0,5±0,3	0,001*	1,22±0,1
Витамин Д, нг/мл	25,7±0,5	0,008*	23,5±0,5	0,001*	19,0±0,6	0,001*	14,0±0,9

Примечания: n – число больных, использован Z-критерий Уилкинсона; p¹ – различие параметров между когортами I и II; p² – различие параметров между когортами II и III; p³ – различие параметров между когортами III и IV; * – различия в сравниваемых параметрах достоверны.

Таблица 4

Характеристика показателей интерлейкина 6, фактора некроза опухоли и индекса инсулинорезистентности у больных COVID-19 в зависимости от степени поражения легких (n=551)

Показатель, стадия фиброза	КТ0 (n=190), I	p¹	КТ1 (n=183), II	p²	КТ2 (n=117), III	p³	КТ3-4 (n=61), IV
IL-6 пг/мл	0,5±0,1	0,001*	2,4±0,4	0,001*	9,3±1,2	0,001*	49,6±5,8
ФНО, пг/мл	0,7±0,4	0,901	0,6±0,6	0,001*	1,5±0,1	0,001*	3,5±0,3
HOMA-IR	1,1±0,4	0,001*	1,7±0,1	0,001*	2,5±0,2	0,001*	4,3±0,3

Примечания: n – число больных, использован Z-критерий Уилкинсона; p¹ – различие параметров между когортами I и II; p² – различие параметров между когортами II и III; p³ – различие параметров между когортами III и IV; * – различия в сравниваемых параметрах достоверны.

Таблица 5

Характер взаимосвязей степени поражения легких со значимыми показателями (n=551)

Показатели	M±m	КТ0-4 (n=551)
Возраст (лет)	38,7±0,5	ρo=0,488(p<0,001)*
ИМТ кг/м²	27,2±0,2	ρo=0,541(p<0,001)*
Лимфоциты, %	30,9±0,5	ρo=-0,434(p=0,001)*
СРБ, мг/л	28,1±1,5	ρo=0,315(p<0,001)*
АЛТ (Е/л)	80,4±3,2	ρo=0,418(p=0,001)*
Ферритин, нг/мл	224,9±9,9	ρo=0,707(p<0,001)*
HOMA-IR	1,9±0,08	ρo=0,588(p=0,001)*
IL6 пг/мл	8,4±0,9	ρo=0,731(p=0,001)*
Витамин Д	22,2±0,3	ρo=0,464(p=0,001)*
Давность заболевания, дни	4,4±0,1	ρo=0,483(p<0,001)*

Примечания: n – число больных; ρo – коэффициент корреляции Спирмена; *p<0,01 – уровень значимости признака.

ния применение тоцилизумаба (блокада рецептора IL-6 для купирования цитокинового шторма) было одобрено в Китае у пациентов с COVID-19 и повышенным IL-6, что совпадает с результатами данного исследования [11, 12].

Также, согласно литературным данным, больные с тяжелой формой COVID-19 должны пройти скрининг на гипервоспаление с использованием лабораторных показателей (ферритин, СОЭ, прокалицитонин) для выявления подгруппы пациентов, для которых медикаментозная иммуносупрессия могла бы снизить смертность [13, 14, 16].

Учитывая разнонаправленные иммунологические сдвиги при инфекции, вызванной *SARS-CoV-2*, закономерно то, что терапевтические подходы включают назначение стероидов, внутривенное введение иммуноглобулина, селективную цитокиновую блокаду (анакинру или тоцилизумаб) и ингибирование янус-киназ [14, 15, 16, 17].

Выводы

Достоверно установлено, что тяжелая форма НКИ характеризуется лейкопенией, значительным повышением СРБ, ферритина, IL-6, а также повышением активности трансаминаз. Выявление указанных лабораторных изменений позволяет прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений коронавирусной инфекции. В структуре крайне тяжелых форм заболевания COVID-19 с поражением легких КТ3-КТ-4 преобладают пациенты с отягощённым преморбидным фоном, более возрастные и с недостаточностью витамина Д.

Литература

1. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, China. Lancet. 2020; 15–21(10223): 497–506. Febr (395).

2. Yang R., Gui X., Xiong Y. Comparison of clinical characteristics of patients with asymptomatic vs symptomatic coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Netw Open. 2020; 3: e2010182.

3. Investigators R.-C., Gordon A.C., Mouncey P.R. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19. N Engl J Med. 2021; 384: 1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433

4. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований) // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – № 5. – С. 237–244. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244

5. Chai X., Hu L., Zhang Y. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. BioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.02.03.931766

6. Deshmukh V., Motwani R., Kumar A. et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. J Clin Pathol. 2021; 74: 76–83.

7. Poggiali E., Zaino D., Immovilli P. et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. Clin Chim Acta. 2020; 509: 135–138. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.012.

8. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579: 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

9. Marjot T., Eberhardt C.S., Boettler T., Belli L.S., Berenguer M., Buti M., Jalann R., Mondelli M.U., Moreau R., Shouval D., Berg T., Cornberg M. et al. Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. Journal of Hepatology 2022; 77: 1161–1197.

10. Lodato F., Larocca A., D'Errico A., Cennamo V. An unusual case of acute cholestatic hepatitis after m-RNABNT162b2 (Comirnaty) SARS-CoV-2 vaccine: coincidence, autoimmunity or drug-related liver injury. J Hepatol 2021; 75: 1254–1256. doi: 10.1016/j.jhep.2021.07.005

11. Geurtsvan Kessel C.H., Geers D., Schmitz K.S., Mykytyn A.Z., Lamers M.M., Bogers S. et al. Divergent SARS CoV-2 Omicron-reactive T- and B cell responses in COVID-19 vaccine recipients. Sci Immunol 2022. doi: 10.1126/sciimmunol.abo2202. eabo2202

12. Bar-On Y.M., Goldberg Y., Mandel M., Bodenheimer O., Amir O., Freedman L. et al. Protection by a fourth dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. N Engl J Med 2022. doi: 10.1056/NEJMoa2201570

13. Modes M.E., Directo M.P., Melgar M., Johnson L.R., Yang H., Chaudhary P. et al. Clinical characteristics and outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection during periods of B.1. 617.2 (Delta) and B.1.1.529 (Omicron) variant predominance – one hospital, California, July 15 – September 23, 2021, and December 21, 2021 – January 27, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71: 217–223. doi: 10.15585/mmwr.mm7106e2

14. Kotaki R., Adachi Y., Moriyama S., Onodera T., Fukushi S., Nagakura T. et al. SARS-CoV-2 Omicron-neutralizing memory B-cells are elicited by two doses of BNT162b2 mRNA vaccine. Sci Immunol 2022. doi: 10. 1126/sciimmunol.abn8590. eabn8590

15. Madelon N., Heikkilä N., Sabater Royo I., Fontannaz P., Breville G., Lauper K. et al. Omicron-specific cytotoxic T-cell responses after a third dose of mRNA COVID-19 vaccine among patients with multiple sclerosis treated with ocrelizumab. JAMA Neurol 2022; 79: 399–404. doi: 10. 1001/jamaneurol.2022.0245

16. Поляков А.С., Козлов К.В., Лобачев Д.Н. и др. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2020. – № 2. – С. 161–171. – doi: 10.34883/PI.2020.6.2.001

17. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Тыренко В.В. и др. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Артериальная гипертензия. – 2020. – № 3. – С. 248–262. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_43

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА РЕДКОГО СЛУЧАЯ КРУПНОЙ ХОЛЕСТЕАТОМЫ ПИРАМИДЫ ЛЕВОЙ ВИСОЧНОЙ КОСТИ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СКАТА

АЛИЗАДА Э.Э.,
врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 2 Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, *dr.alizada@bk.ru*

БРЮХАНОВ В.А.,
студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, *bryuhanov02@mail.ru*

ЛАРИНА О.М.,
к.м.н., заведующая отделением лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», *larina-olga@yandex.ru*

КОРОБКИН А.С.,
к.м.н., начальник научно-клинического отдела лучевой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства», *akorobkin@inbox.ru*

СЕРОВА Н.С.,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, врач лучевой диагностики в стоматологии, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики № 2 Университетской клинической больницы № 1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, *dr.serova@yandex.ru*

Работа посвящена демонстрации возможностей современных методов визуализации в диагностике и планировании хирургического удаления редко встречающейся крупной холестеатомы пирамиды левой височной кости и левых отделов ската.

Ключевые слова: холестеатома, пирамида височных костей, МРТ, КТ, non-EPI DWI, лучевая диагностика.

DIAGNOSTIC IMAGING OF A RARE CASE OF LARGE CHOLESTEATOMA OF THE PETROUS PART OF THE LEFT TEMPORAL BONE AND CLIVUS LEFT PARTS

Alizada E., Bryukhanov V., Larina O., Korobkin A., Serova N.

The article deals with the demonstration of the capabilities of modern imaging techniques in diagnosis and planning of surgical removal of rare large cholesteatoma of the petrous part of the left temporal bone and clivus left parts.

Key words: cholesteatoma, petrous part of temporal bones, MRI, CT imaging, non-EPI DWI, radiologic imaging.

Введение

Холестеатома среднего уха представляет собой доброкачественное кистозное образование из ороговевшего многослойного плоского эпителия, расположенное в барабанной или сосцевидной части височной кости, где микроскопически эпителиальные ткани разной толщины сконцентрированы вокруг стромы, а слоистые кератиновые волокна образуют кистозные массы, инкапсулированные соединительно-тканной оболочкой [1, 2]. Макроскопически холестеатома представляет собой узел неправильной округлой формы с неровными контурами [2].

Исходя из классификации, представленной The European Academy of Otology and Neurotology (EAONO) и Japanese Otological Society (JOS) в 2017 г., виды холестеатом подразделяют на в*рожденные*, *приобретенные* и *неклассифицируемые*. В свою очередь, приобретенная холестеатома подразделяется на следующие основные виды:

1) холестеатома, развивающаяся из ретракционного кармана (ненатянутой или натянутой части барабанной перепонки (БП));

2) холестеатома, не связанная с формированием ретракционного кармана (вторичная в результате разрыва БП; ятрогенная; возникающая при травме).

В данной классификации также выделена отдельная категория рецидивировавшей холе-

стеатомы после хирургических вмешательств, которая включает два подтипа:

- резидуальная холестеатома, возникающая в результате неполного удаления матрикса;
- рецидивирующая (рекуррентная) холестеатома, возникающая в результате реформирования ретракционного кармана после хирургического лечения [3].

Также EAONO и JOS (2017 г.) представили алгоритм стадирования холестеатомы (см. табл.). Для упрощения определения стадии холестеатомы среднее ухо и сосцевидное пространство разделены на 4 участка:

- труднодоступную область (S) (которая, в свою очередь, делится на передний эпитимпанум, или протимпанум (S1), и барабанный синус (S2));
- барабанную полость (T);
- аттик (A);
- сосцевидный отросток (M).

По данным эпидемиологического исследования Aquino J.E. et al. (2011) случаев холестеатомы у пациентов с низким доходом, было выяснено, что 30% из них ждали от 6 до 15 лет, прежде чем обратиться за медицинской помощью. Это объясняется тем, что больные воспринимали отологические симптомы как несрочные, а врачи общей практики мало знакомы с таким заболеванием, холестеатома. Также было установлено, что первым и наиболее частым симптомом холестеатомы является оторея (66,5%), следующий по частоте проявления симптом – комбинированная оторея-гипоакузия со звоном в ушах (23,3%) [4].

К факторам риска (ФР) развития холестеатомы относят заболевания среднего уха, перенесенные хирургические вмешательства, травматические повреждения или врожденные аномалии [5]. Также известно, что холестеатомы сохраняются в статическом состоянии в течение многих лет до проявления значительных деструктивных явлений, поскольку они резистентны к противомикробной терапии, и при этом скорость прироста массы врожденных холестеатом за год оценивается примерно на 1 мм в диаметре [5, 6].

Перед проведением операции по удалению холестеатомы височных костей требуется детальная визуализация, что имеет большое значение для определения показаний к эндоскопической операции. Современные методы лучевой диагностики холестеатомы позволяют определить степень поражения, а также выполнить стадирование для хирургического вмешательства.

В настоящее время главными методами визуализации холестеатомы являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Цель исследования

Продемонстрировать возможности современных методов визуализации в диагностике и планировании хирургического удаления редко встречающейся крупной холестеатомы пирамиды левой височной кости и левых отделов ската.

Клинический случай

В январе 2021 г. *пациентка М.*, 48 лет, обратилась в научно-клинический отдел заболеваний уха ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» с диагнозом «хронический левосторонний гнойный средний отит (ХГСО)». Из анамнеза известно, что в 2020 г. ей были проведены санирующие операции открытого типа на левом ухе. Левосторонним ХГСО болеет с детства. В истории болезни М. отмечались периодическое применение консервативного лечения, которое временно улучшало состояние, а также проведение нескольких операций на левой височной кости (в 2013, 2019, 2020 гг.) для повторного удаления холестеатомы.

Результаты

После обследования врачом-оториноларингологом было установлено подозрение на рецидив холестеатомы височной кости слева, и больной были проведены МРТ и КТ височных костей.

При КТ-исследовании височных костей слева обнаружено мягкотканое образование. Кроме этого, визуализировались склерозированный сосцевидный отросток и субстрат мягкотканной

Стадирование холестеатомы [3]

Стадия	Степень поражения	Проявления
I.	Холестеатома в первичном месте возникновения	A/ T
II.	Холестеатома с вовлечением двух или более участков	T+A/ T+A+S1/ T+A+S2/ T+A+S1+S2/ T+A+S1+S2+M
III.	Холестеатома с экстракраниальными осложнениями или патологическими состояниями	Парез лицевого нерва, лабиринтит, фистула лабиринта, постаурикулярный абсцесс, абсцесс в области шеи и др. На этой стадии также могут возникать: деструкция стенки канала и крыши барабанной полости, адгезивный отит.
IV.	Холестеатома с внутричерепными осложнениями	Гнойный менингит, эпидуральный и субдуральный абсцесс, абсцесс головного мозга, тромбоз венозных синусов, менингоэнцефалоцеле сосцевидного отростка.

плотности с сохранением клеток в антруме. Барабанная полость тотально заполнена. Слуховые косточки практически полностью лизированы, сохранены ножки и подножная пластинка стремени (рис. 1).

По данным МРТ, в левой пирамиде височной кости с распространением на левые отделы ската визуализируется объемное образование повышенной гиперинтенсивности МР-сигнала с четкими контурами на Т2-ВИ аксиальной плоскости (рис. 2 а). В левой барабанной полости на сосцевидном отростке отмечаются скопление жидкости и утолщение слизистой оболочки. В проекции эпитимпанума наблюдается высокобелковое содержимое без признаков ограничения диффузии. В пирамиде левой височной кости (особенно в области верхушки) с распространением на левые отделы ската визуализируется объемное образование неоднородно повышенного сигнала с четкими контурами размерами 40×15×39 мм, которое касается внутренней сонной артерии на протяжении каменистой ее части. При исследовании в режиме non-EPI DWI слева в проекции пирамиды височной кости и ската визуализируется участок ограничения диффузии сложной формы размерами 38×15×40 мм, что характерно для холестеатомы (рис. 2 г, д). Таким образом, велика вероят-

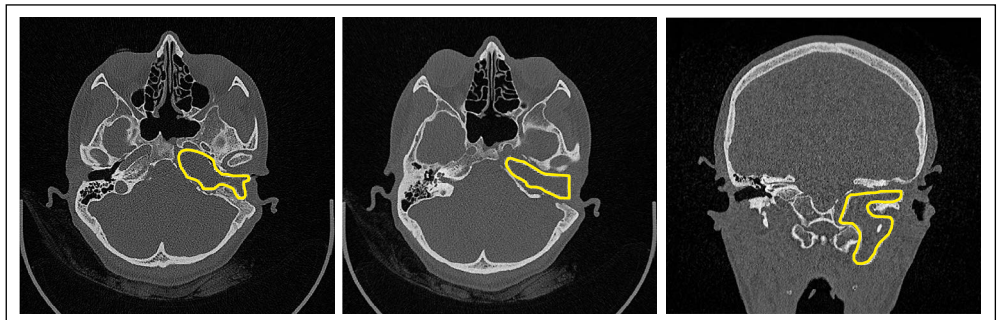


Рис. 1 а, б, в. **КТ височных костей (до операции): а,б) аксиальные плоскости, в) корональная плоскость, костное окно.** КТ-признаки поствоспалительных изменений сосцевидного отростка и БП левой височной кости, а также хронического левостороннего среднего отита с костно-деструктивными изменениями. Нельзя исключить наличие рецидива холестеатомы *(желтые участки)*. Рекомендовано проведение магнитно-резонансного исследования (МР-исследования) височных костей в non-EPI DWI режиме.

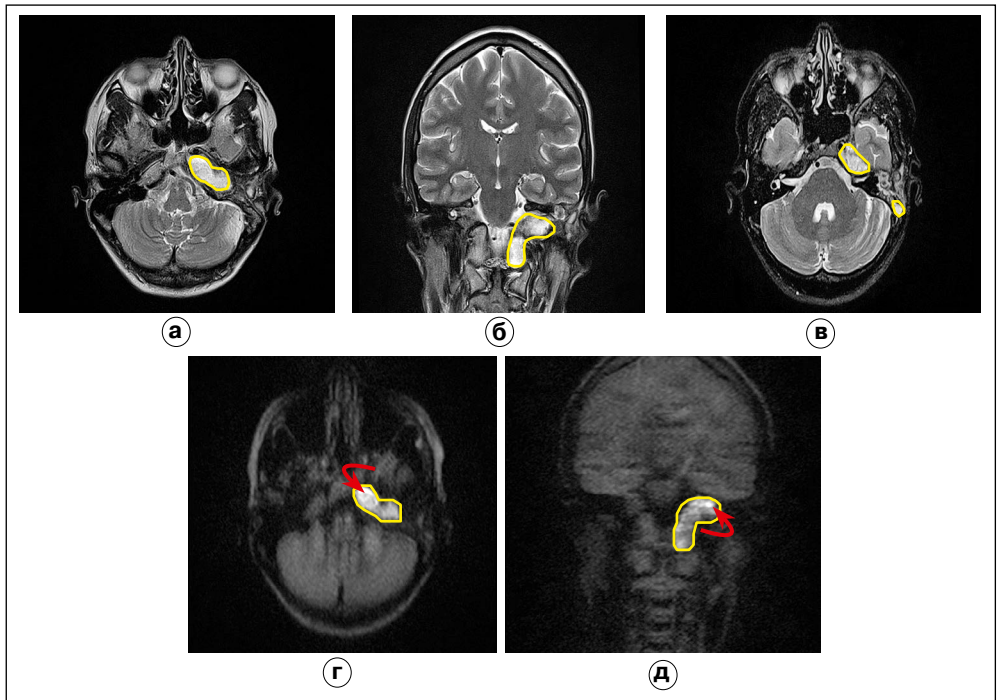


Рис. 2 а, б, в, г, д. **МРТ височных костей (до операции). Аксиальные (2 а, 2 в, 2 г) и корональные (2 б, 2 д) плоскости: 2 а, б) Т2-ВИ, 2 в) Т2-ВИ FatSat, 2 г, д) non-EPI DWI.** МР-картина воспалительных и послеоперационных изменений левой височной кости *(желтые участки)*. Крупная холестеатома пирамиды левой височной кости и левых отделов ската *(красные стрелки)*.

ность наличия крупной холестеатомы пирамиды левой височной кости и левых отделов ската.

На следующий день после хирургического удаления холестеатомы был проведен послеоперационный контроль с помощью МРТ- и КТ-исследований. На КТ были обнаружены послеоперационные изменения с левой стороны (рис. 3). Слева определялась обширная послеоперационная полость, заполненная содержимым с единичными пузырьками воздуха, включающая в себя следующие анатомические области: наружный слуховой проход, сосцевидный отросток, барабанную полость, структуры внутреннего уха, вершину пирамиды височной кости.

На МРТ в Т2-ВИ обнаружен гиперинтенсивный МР-сигнал, который соответствует послеоперационным воспалительным изменениям (рис. 4). В режиме non-EPI DWI не был

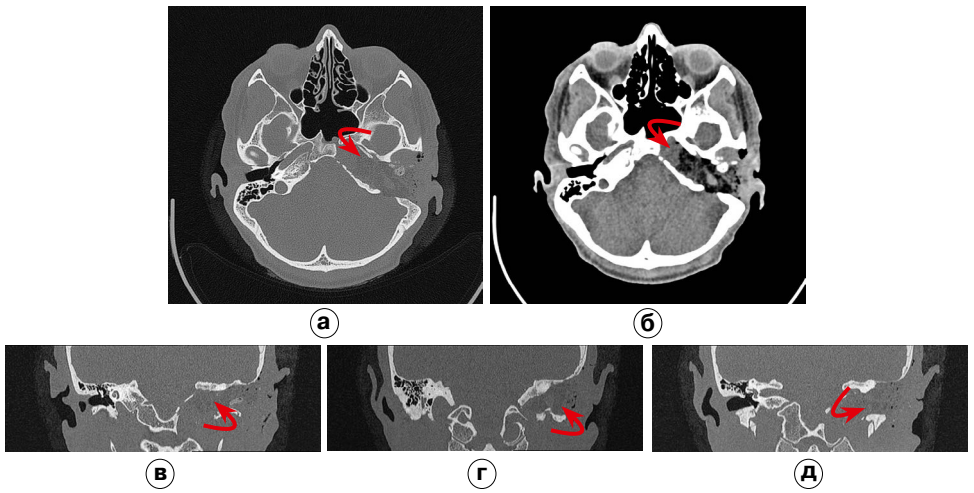


Рис 3 а, б, в, г, д. **КТ височных костей (после операции): а, б) аксиальные плоскости; в, г, д) корональные плоскости, костное и мягкотканное окна.** КТ-признаки послеоперационных изменений левой височной кости *(красные стрелки).* Определяются множественные дефекты послеоперационной полости.

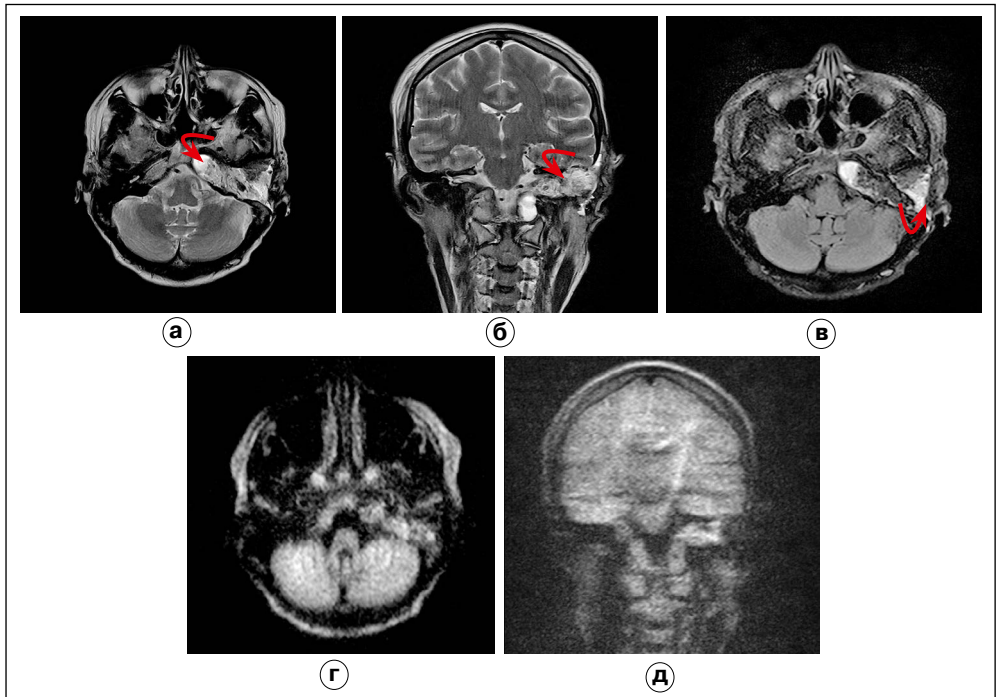


Рис. 4 а, б, в, г, д. **МРТ височных костей (после операции), аксиальная (а, в, г) и корональная (б,д) плоскости: а,б) Т2-ВИ; в) Т2-ВИ TIRM dark fluid; г, д) non-EPI DWI.** МР-картина послеоперационных изменений в левой височной кости, прилежащих отделах левого полушария мозжечка и оболочках головного мозга левой височной доли *(красные стрелки).* Признаков холестеатомы при настоящем исследовании не выявлено.

обнаружен гиперинтенсивный МР-сигнал, что позволило предположить отсутствие холестеатомы (рис. 4 г, д).

Обсуждение

МРТ с диффузно-взвешенными изображениями, в отличие о КТ, имеет преимущества в виде короткого времени обследования, по сравнению с задержкой контрастирования, улучшенной визуализацией и отсутствием необходимости в инъекции контрастного вещества перед исследованием [7]. В свою очередь, существует множество методов DWI, которые в основном можно разделить на методы, основанные на эхо-планарной визуализации (EPI), и методы, не основанные на EPI (non-EPI DWI) [7, 12]. Тем не менее метод non-EPI DWI МРТ давал возможность получать изображения с меньшим искажением, более тонкие срезы, что позволило констатировать снижение количества артефактов, что было невозможным при использовании других методов DWI [8, 13]. По данным мета-анализа Li T.M. et al. (2013), общая диагностическая точность составила 94% в режиме non-EPI DWI [9]. На снимках МРТ в режиме non-EPI DWI холестеатома имеет высокую интенсивность сигнала, в основном связанную с содержанием в ней воды и ограниченную диффузией воды [10]. В настоящее время холестеатома представляет собой заболевание с внутренней тенденцией к развитию рецидивов, лечение которого – сложная задача [10]. Вместе с тем МРТ-исследование височных костей в режиме non-EPI DWI МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью при выявлении рецидива и становится альтернативой вторичным хирургическим вмешательствам [11, 12, 13].

Заключение

В приведенном клиническом примере с помощью методов лучевой диагностики удалось подтвердить довольно редкий диагноз приобретенной крупной холестеатомы, которая занимает верхушку пирамиды височной кости, а также распространяется на внутренний слуховой проход и на тело затылочной кости. МРТ височных костей в non-EPI DWI последовательности позволила не только обнаружить холестеатому, но и провести послеоперационный контроль.

Литература

1. Sun Y., Wang E., Yu J., Zhong G., Zhu L., Wang Y., Kong W. A novel surgery classification for endoscopic approaches to middle ear cholesteatoma. Current Medical Science, 2020. 40 (1): 9–17. doi: 10.1007/s11596-020-2141-0

2. Аникин М.И., Канафьев Д.М., Аникин И.А., Бокучава Т.А. Холестеатома среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза (краткий обзор литературных данных). Ч. I // Рос. оториноларингология. – 2016. – № 3. – С. 115–124. doi: 10.18692/1810-4800-2016-3-115-124

3. Yung M., Tono T., Olszewska E. et al. EAONO/JOS Joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma. J Int Adv Otol. 2017; 13 (1): 1–8. doi: 10.5152/iao.2017.3363

4. Aquino J.E., Cruz Filho N.A., de Aquino J.N. Epidemiology of middle ear and mastoid cholesteatomas: study of 1146 cases. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2011. 7 7(3): 341–347. doi: 10.1590/s1808-86942011000300012

5. Castle J.T. Cholesteatoma pearls: practical points and update. Head Neck Pathol. 2018 Sep; 12 (3): 419–429. doi: 10.1007/s12105-018-0915-5

6. James A.L., Papsin B.C. Some considerations in congenital cholesteatoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Oct.; 21(5):431-9. Doi: 10.1097/MOO.0b013e328364b457

7. Henninger B, Kremser C. Diffusion weighted imaging for the detection and evaluation of cholesteatoma. World J Radiol 2017; 9: 217–222. doi: 10.4329/wjr.v9.i5.217

8. Más-Estellés F. et al. Contemporary non-echo-planar diffusion-weighted imaging of middle ear cholesteatomas. Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2012; 32 (4): 1197–1213. doi: 10.1148/rg.324115109

9. Li P.M., Linos E., Gurgel R.K., Fischbein N.J., Blevins N.H. Evaluating the utility of non-echo-planar diffusion-weighted imaging in the preoperative evaluation of cholesteatoma: a meta-analysis. Laryngoscope. 2013; 123 (5): 1247–1250. doi: 10.1002/lary.23759

10. Bovi C., Luchena A., Bivona R., Borsetto D., Creber N., Danesi G. Recurrence in cholesteatoma surgery: what have we learnt and where are we going? A narrative review. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2023 Apr; 43 (2 Suppl 1): S. 48–55. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-43-2023-06

11. Keeler J.A., Kaylie D.M. Cholesteatoma: Is a second stage necessary? Laryngoscope. 2016; 126 (7): 1499–1500. doi: 10.1002/lary.25385

12. Коробкин А.С., Акчурина Э.Д., Ларина О.М., Ализада Э.Э., Серова Н.С., Серебрякова И.Ю. Неэхопланарные диффузионно-взвешенные изображения в диагностике холестеатомы височной кости. REJR. – 2023. – № 2. – С. 128–137. doi: 10.21569/2222-7415-2023-13-2-128-137

13. Ализада Э.Э., Брюханов В.А., Диаб Х.М., Ларина О.М., Серова Н.С., Коробкин А.С. Лучевая диагностика редкого случая приобретенной двухсторонней холестеатомы. REJR. – 2023. – № 1. – С. 111–117. doi: 10.21569/2222-7415-2023-13-1-111-117

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_48

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ С БОВГИАЛУРОНИДАЗОЙ АЗОКСИМЕРОМ *IN VITRO* И *IN VIVO*

ЧЕБОТАРЕВА Ю.Ю., главный врач ООО «Клиника ЭСТЕЛАБ», ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, международный тренер по перманентному макияжу, руководитель школы для мастеров ООО «Красивое лицо всегда», *2230906@gmail.com*

КАРПОВА Е.И., д.м.н., профессор кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, пластический хирург, член Российского общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов, *elena-karpova@inbox.ru*

ПРИВАЛОВА Е.Г., д.м.н., врач ультразвуковой диагностики ООО «Клиника ЭСТЕЛАБ», эксперт экспертного отдела Учебного центра ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», *e-privalova@mail.ru*

АНДРЕЕВ С.В., к.х.н., заведующий отделом химических исследований Института дезинфектологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, *svandreev.niid@gmail.com*

ЗВЕРЕВ С.А., младший научный сотрудник отдела химических исследований Института дезинфектологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, *zverev.94@yandex.ru*

В связи с ростом применения в практике дерматолога-косметолога филлеров на основе гиалуроновой кислоты увеличивается потребность использования бовгиалуронидазы азоксимера (Лонгидазы) для деградации этой группы филлеров как с целью коррекции отсроченных нежелательных явлений, так и для коррекции ургентных сосудистых осложнений. Модернизация методов стабилизации гиалуроновой кислоты приводит не только к пролонгированию эффекта от проводимых процедур, но и к затруднениям в случае удаления филлеров. Соответственно, возникает необходимость в оптимизации влияния Лонгидазы. Авторы рассмотрели влияние растворителя, использующегося для разведения бовгиалуронидазы азоксимера, на скорость деградации филеров на основе гиалуроновой кислоты *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, Лонгидаза, дермальные наполнители.

INTERACTION OF VARIOUS HYALURONIC ACID BASED ON DERMAL FILLERS WITH BOVHYALURONIDAZE AZOXIMER *IN VITRO* AND *IN VIVO*

Chebotareva Yu., Karpova E., Privalova E., Andreev S., Zverev S.

Due to the increasing use of fillers based on hyaluronic acid in the practice of dermatologists and cosmetologists, the need to use Bovhyaluronidase azoximer (Longidase) for the degradation of this group of fillers is increasing for correcting both delayed adverse events and urgent vascular complications. Modernization of methods for stabilizing hyaluronic acid leads not only to prolongation of the effect of the procedures, but also to difficulties in the case of filler removal. The authors studied the effect of the solvent used to dilute Bovhyaluronidase azoximer on the rate of degradation of hyaluronic acid based fillers *in vitro* and *in vivo*.

Key words: hyaluronic acid, Longidaza, dermal fillers.

Введение

В настоящее время в эстетической медицине широко используются различные филлеры мягких тканей [1, 2]. Для омоложения лица используются аутологичный жир, гидроксиапатит кальция, поли-L-молочная кислота, а также гиалуроновая кислота (ГК), на которую приходится большее количество инъекций, чем на все другие разновидности наполнителей, вместе взятых [2].

Одним из главных преимуществ филлеров на основе ГК является их способность к легкой обратимости эффекта как способ устранения неудовлетворенности пациента результатами коррекции из-за некорректного размещения филлера при инъекции [3]. Это свойство филлеров на основе ГК позволяет избежать осложнений, включая локальный некроз мягких тканей, а также слепоту из-за возможной эмболической окклюзии центральной артерии сетчатки, которые могут при этом возникать [4].

Поскольку среднее время биодеградации филлера на основе ГК составляет около 6 мес., специалисты зачастую прибегают к использованию средств на основе специфических ферментов, позволяющих катализировать расщепление ГК на более простые низкомолекулярные соединения для лучшей элиминации из организма [5].

В качестве ферментативных препаратов для катализации расщепления ГК используют средства на основе бовгиалуронидазы азоксимера [6]. Бовгиалуронидаза азоксимер – это эндо-N-ацетил-гексозаминидазы, катализирующие диссоциацию и деполимеризацию ГК путем ферментативного расщепления гликозидных связей. У человека идентифицировано шесть различных бовгиалуронидаз азоксимер, экспрессируемых бовгиалуронидазоподобными генами HYAL1, HYAL2, HYAL3, HYAL4, PH20/SPAM1 и псевдогеном HYALP1.

HYAL-1 и HYAL-2 – две основные кислотно-активные бовгиалуронидазы азоксимера, обнаруженные в большинстве тканей, которые разрушают ГК путем гидролиза β-1,4 гликозидной связи между N-ацетил-глюкозамином и D-глюкуроновой кислотой. HYAL-2 – это GPI-связанная бовгиалуронидаза азоксимер, которая расщепляет CD44-связанные полимеры ГК до продуктов массой до 20 кДа, которые далее деградируют до более мелких олигосахаридов НА под действием HYAL-1, а также ферментов β-экзогликозидазы [7].

Несмотря на то, что ряд исследований посвящен изучению реологических свойств ГК под действием бовгиалуронидазы азоксимера, матричные эффекты, как правило, не принимаются во внимание исследователями [8, 9, 10, 11, 12]. В этой работе авторы рассмотрели влияние растворителя, использующегося для разведения бовгиалуронидазы азоксимера на скорость деградации филеров на основе ГК.

Цель исследования

Изучить влияние растворителя, использующегося для разведения бовгиалуронидазы азоксимера, на скорость деградации филлеров на основе гиалуроновой кислоты in vitro и in vivo.

Материалы и методы

Образцы филлеров

Образцы филлеров Art Filler Universal (1), производства Laboratoires Fillmed manufacturing s.a (Бельгия); Belotero Balance (2) производства Anteis SA (Швейцария); Juvederm Volift with Lidocaine (3) производства Allergan (Франция); Galderma Restylane (4) производства Q-med (Швеция). В качестве вспомогательных компонентов филлеров 1–5 производителями заявлены: лидокаин и фосфатный буфер (NaCI, NaH_2PO_4, Na_2HPO_4, H_2O), доведенный до pH 7,2.

Реактивы

В исследовании использовались бовгиалуронидаза азоксимер торговой марки «Лонгидаза» для инъекций концентрацией 3000 МЕ производства ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия), дексаметазон (раствор для инъекций 4 мг/мл) производства ООО «Эллара» (Россия) и натрия хлорид (раствор для инъекций, содержание основного вещества 9 мг/мл) производства ООО «Славянская аптека» (Россия), вода для инъекций. Для определения положения пика на хроматограммах, а также для определения коэффициента экстинкции на спектрофотометре использовался гиалуронат натрия высокомолекулярный (2,5 млн Да) производства ООО «АромаЛеди» (Россия). Все остальные реагенты были квалификации «ЧДА» или «для ВЭЖХ» и использовались без дальнейшей очистки.

Определение содержания гиалуроната натрия методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Концентрацию гиалуроната натрия определяли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа Thermo «ULTIMATE 3000» с диодно-матричным детектором DAD 3000. Разделение компонентов смеси проводили на колонке Acclaim C8 (3 мкм, 120 Å, 4,2×150 мм). В качестве элюентов использовались метанол и фосфатный буфер с pH 7,2 в соотношении 60:40. Скорость потока составляла 1 мл/мин. Детектирование проводили в диапазоне длин волн от 190 до 400 нм. Расчет концентрации гиалуроната натрия проводили при 205 нм. Время удерживания гиалуроната натрия – около 1,5 мин.

Спектрофотометрическое определение содержания гиалуроната натрия

В качестве альтернативного метода для определения концентрации гиалуроната натрия использовалась спектрофотометрия. Измерения проводили в диапазоне длин волн от 191 до 201 нм в кювете толщиной 1 см на спектрофотометре Cary 100 (Varian, Австралия).

Метод определения краевого угла смачивания

Краевой угол смачивания определяли с помощью анализатора изображений визуально.

Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование мягких тканей передней поверхности живота было выполнено на аппарате экспертного класса Aplio i700 (Canon, Япония) с применением высокочастотного линейного датчика с частотой сканирования от 8 до 24 мгц в В-режиме и режиме энергетического допплеровского картирования.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования определяли поведение филлеров при воздействии гиалуроназы и дексаметазона. В процессе взаимодействия оценивали содержание натриевой соли ГК методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и спектрофотометрии в диапазоне длин волн от 191 до 201 нм. Полученные значения концентраций гиалуроната натрия выражались в относительных единицах оптической плотности вещества. Также на первом этапе исследования оценивали изменение вязкости филлеров под действием гиалуроназы и дексаметазона. Для этого

Таблица 1

Результаты определения времени изменения краевого угла смачивания и концентрации гиалуроната натрия при взаимодействии филлеров с бовгиалуронидазой азоксимером, растворенной в физрастворе (концентрация бовгиалуронидазы азоксимер 1182 МЕ, масса филлера 0,1 г, объем аликвоты раствора бовгиалуронидазы азоксимер 0,4 мл)

Компонент	Art Filler Universal	Belotero Balance	Juvedern Volift with Lidocaine	Galderma Restylane
Время изменения краевого угла смачивания, сек.	не изменился	50	не изменился	40
Определяемые показатели через 1 мин.				
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	30,43	29,69	31,54	24,34
Определяемые показатели через 5 мин.				
Содержание гиалуроната натрия	22,28	28,54	34,29	24,40
Определяемые показатели через 10 мин.				
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	22,55	26,75	33,24	25,42

в ходе эксперимента измеряли время снижения краевого угла смачивания. Эксперимент считали оконченным, когда угол смачивания достигал 150°. При этом наблюдалась явная потеря филлером формы, и он растекался по чашке Петри. Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2.

Для оценки влияния объема растворителя на протекание реакции были проведены исследования с Лонгидазой, разбавленной в два раза. Полученные результаты представлены табл. 2.

Из полученных данных следует, что введение бовгиалуронидазы азоксимера в физиологическом растворе не приводит к немедленной деструкции полимерного гиалуроната натрия. Более того, существенного изменения в содержании гиалуроната натрия не наблюдается, что позволяет предположить, что снижение краевого угла смачивания связано с физическим растворением полимера, а не с протекающей химической реакцией. Поскольку для предотвращения возможных осложнений при использовании филлеров часто применяют антибиотики, глюкокортикоиды, были проведены исследования по оценке влияния глюкокортикоида дексаметазона на время изменения краевого угла смачивания филлеров и содержание гиалуроната натрия. Были также воспроизведены все условия растворения бовгиалуронидазы азоксимера, только в качестве растворителя вместо 2 мл физиологического раствора использовали 2 мл раствора дексаметазона. Полученные результаты представлены в табл. 3 (с. 51). Исследования проводились на образцах Art Filler Universal (1); Belotero Balance (2); Juvederm Volift with Lidocaine (3) и Galderma Restylane (4).

Поскольку за 10 мин. существенного изменения не наблюдалось, то можно заключить, что введение дексаметазона значительно замедляет изменение краевого угла смачивания, то есть делает полимерную структуру гиаулроната натрия более стабильной.

Ранее отмечалось, что реологические свойства систем на основе ГК и BDDE не зависят от концентрации ГК [13]. Наблюдения авторов также подтверждают этот вывод, так как при практически неизменном количестве гиалуроната натрия отмечалось существенное изменение вязкости филлеров. Поскольку в основе гелеобразования лежит ограниченная растворимость полимера в растворителе, при увеличении количества растворителя неизбежно должно было бы наблюдаться уменьшение вязкости системы, однако в данных экспериментах эта тенденция соблюдалась далеко не всегда. Авторы предположили, что причина этого наблюдения заключается в том, что бовгиалуронидаза азоксимер и дексаметазон вводились растворенными в физиологическом растворе, то есть в системе, насыщенной солями, которые, как известно, понижают растворимость. Поэтому была проведена еще одна серия экспериментов по оценке влияния растворов бовгиалуронидазы азоксимера

Таблица 2

Результаты определения времени изменения краевого угла смачивания и концентрации гиалуроната натрия при взаимодействии филлеров с бовгиалуронидазой азоксимером, растворенной в физрастворе (концентрация бовгиалуронидазы азоксимер 736 МЕ, масса филлера 0,1 г, объем аликвоты раствора бовгиалуронидазы азоксимер 0,4 мл)

Компонент	Art Filler Universal	Juvedern Volift with Lidocaine
Время изменения краевого угла смачивания, сек.	180	180
Определяемые показатели через 1 мин.		
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	30,55	24,17
Определяемые показатели через 5 мин.		
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	30,66	31,98
Определяемые показатели через 10 мин.		
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	29,32	30,51

Таблица 3

Результаты определения времени изменения краевого угла смачивания и концентрации гиалуроната натрия при взаимодействии филлеров с бовгиалуронидазой азоксимером, растворенной в растворе дексаметазона (концентрация бовгиалуронидазы азоксимер 1182 МЕ, масса филлера 0,1 г, объем аликвоты раствора бовгиалуронидазы азоксимер 0,4 мл)

Компонент	Art Filler Universal	Belotero Balance	Juvedern Volift with Lidocaine	Galderma Restylane
Время изменения краевого угла смачивания, сек.	не изменился	не изменился	не изменился	60
Определяемые показатели через 1 мин.				
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	39,61	34,67	42,22	24,17
Определяемые показатели через 5 мин.				
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	41,57	34,09	39,31	Измерение не проводилось
Определяемые показатели через 10 мин.				
Содержание гиалуроната натрия, отн. ед.	28,61	23,62	41,51	32,51

Таблица 4

Результаты определения времени изменения краевого угла смачивания и концентрации гиалуроната натрия при взаимодействии филлеров с бовгиалуронидазой азоксимером, растворенной в особо чистой воде (концентрация бовгиалуронидазы азоксимера 1182 МЕ, масса филлера 0,1 г, объем аликвоты раствора бовгиалуронидазы азоксимера 0,4 мл)

Компонент	Art Filler Universal	Belotero Balance	Juvedern Volift with Lidocaine	Galderma Restylane
Время изменения краевого угла смачивания, сек.	180	30	270	30

в особо чистой воде (сопротивление не менее 18,2 МОм×см) на вязкость филлеров, которую также оценивали по величине краевого угла смачивания (табл. 4).

В результате полученных данных о взаимодействии бовгиалуронидазы азоксимера с разными группами филеров ГК выявлено, что, независимо от вида филлера, использование бовгиалуронидазы азоксимера, разведённой в стерильной дистиллированной воде для инъекции, разрушает их значительно эффективнее, чем другие виды растворителей, но время растворения зависит от вида филлера и его синтеза. В связи с полученными данными было решено провести второй этап исследования in vivo, заключающийся в исследовании взаимодействия филлеров разных производителей, но соответствующих друг другу по вязко-эластическим свойствам с бовгиалуронидазой азоксимером, разведенной в стерильной воде, что позволит разработать алгоритмы разрушения филлера при возникновении осложнений в зависимости от его вида. Исследования были проведены на этапах: до введения филлера, сразу после введения филлера на основе ГК и после введения бовгиалуронидазы азоксимера в 1-е и 2-е сутки.

Перед введением филлеров была проведена маркировка (рис. 1), соответствующая планируемому разведению и введению бовгиалуронидазы азоксимера. Перед введением филлера проведено УЗИ мягких тканей передней поверхности живота (рис. 2). При УЗИ передней поверхности живота в двух точках (Ф и В) до введения филлера визуализировались мягкие ткани с четкими, ровными контурами, подкожно-жировая клетчатка – обычной эхогенности и эхоструктуру-

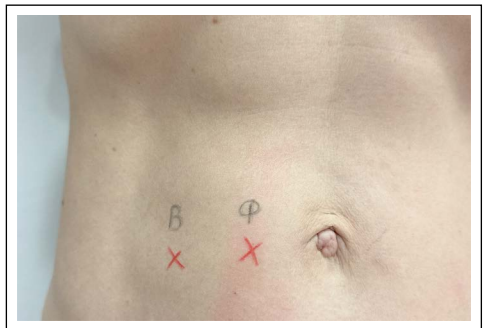


Рис. 1. **Маркировка (точки В и Ф) передней поверхности живота.**

Рис. 2. **УЗИ мягких тканей передней поверхности живота (в точках В и Ф).**

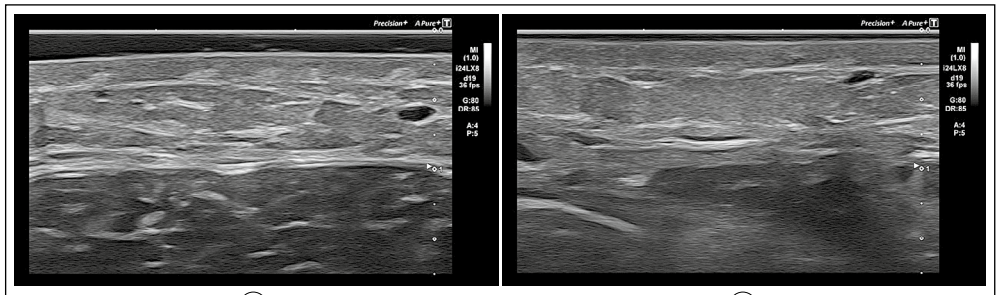


Рис. 3. **УЗИ мягких тканей передней поверхности кожи в точке В (а) и в точке Ф (б) до введения филлера.**

ры. Дифференцировка тканей была сохранена на всем протяжении (рис. 3).

В подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки живота были введены болюсы филлера на основе ГК Restylane в объеме 0,3 мл на расстоянии 4 см (точки В и Ф), см. рис. 4.

При УЗИ в точке В визуализировалось анэхогенное включение размерами 17,1х4,3 мм на глубине 2,3 мм от поверхности кожи с четкими, ровными контурами, умеренно неоднородной эхоструктуры. В режиме энергетического допплеровского картирования – включение аваскулярное (рис. 5 а). В точке Ф определялось анэхогенное включение размерами 7,8х3,4 мм на глубине 1,9 мм от поверхности кожи с четкими, ровными контурами, умеренно неоднородной эхоструктуры. В режиме энергетического допплеровского картирования – включение аваскулярное (рис. 5 б).

Рис. 4. **Введение филлера на основе гиалуроновой кислоты.**

После инъекции в болюс филлера бовгиалуронидазы азоксимера, разведенной в физрастворе (Ф), при ультразвуковом сканировании внутри анэхогенного включения определяются: зона повышенной эхогенности с наличием мелких гиперэхогенных включений, а также артефакта акустической тени (рис. 6 а, с. 53). При исследовании точки В после инъекции бовгиалуронидазы азоксимера на воде для инъекций внутри анэхогенного включения визуализируются мелкие гиперэхогенные включения (рис. 6 б, с. 53).

При динамическом УЗИ через сутки после введения бовгиалуронидазы азоксимера в точке Ф визуализировалось единичное анэхогенное включение размерами 3,3х0,7 мм с четкими, ровными контурами, однородной эхоструктуры, расположенное на глубине 3,1 мм от поверхности кожи (рис. 7 а, с. 53). В допплеровском режиме сосудистый рисунок был не изменен.

При сканировании в точке В через сутки после введения бовгиалуронидазы азоксимера, разведенной в воде для инъекций, определялись мягкие ткани с четкими, ровными контурами обычной эхогенности и эхоструктуры с сохранением дифференцировки. В режиме энергетического допплеровского картирования зон патологической васкуляризации выявлено не было. Убедительных данных о наличии филлеров также получено не было (рис. 7 б, с. 53).

Таким образом, сравнительная оценка использования бовгиалуронидазы азоксимера, разведенной в воде для инъекций, показала большую эффективность, по сравнению с бовгиалуронидазой азоксимером, разведенной в физиологическом растворе, поскольку болюс филлера на основе ГК полностью биодеградировал от однократной инъекции.

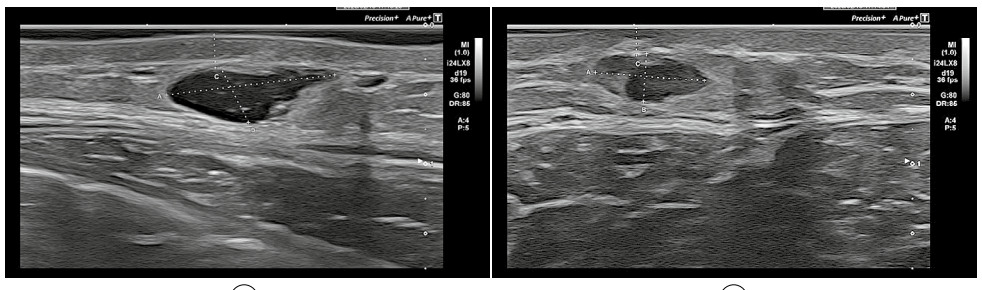


Рис. 5. **УЗИ мягких тканей передней поверхности кожи слева сразу после инъекции филлера на основе гиалуроновой кислоты в точке В (а) и в точке Ф (б).**

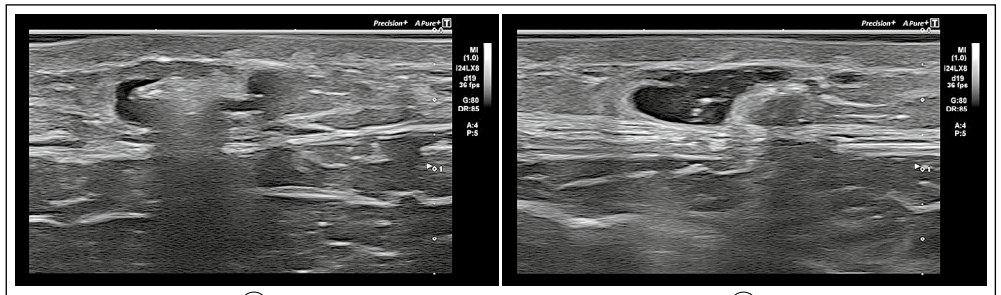


Рис. 6. **УЗИ мягких тканей передней поверхности живота слева сразу после инъекции бовгиалуронидазы азоксимера в 1-е сутки: а) с разведением в физиологическом растворе, б) с разведением в воде для инъекций.**

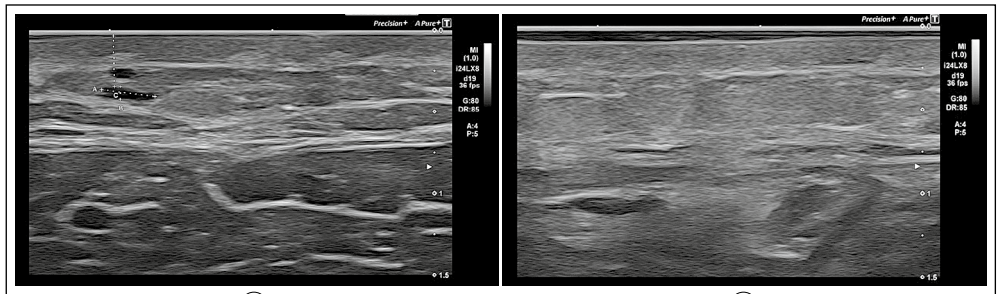


Рис. 7. **УЗИ мягких тканей передней поверхности живота слева через сутки после инъекции бовгиалуронидазы азоксимера с разведением в физиологическом растворе (а) и через сутки после инъекции бовгиалуронидазы азоксимера с разведением в воде для инъекций (б).**

Учитывая полученные результаты лабораторных исследований и исследований *in vivo*, в настоящее время продолжаются исследования использования бовгиалуронидазы азоксимера, разведенной в воде для инъекций для разных групп филлеров и производителей с помощью ультразвуковой оценки в разные сроки наблюдения.

Заключение

В работе рассмотрено влияние растворителя при разведении бовгиалуронидазы азоксимера на деструкцию филлеров на основе ГК. Показано, что разведение бовгиалуронидазы азоксимера водой существенно ускоряет процесс деструкции гелей. Данные подтверждены химико-аналитическими методами, а также при ультразвуковых исследованиях на добровольцах. Разведение бовгиалуронидазы азоксимера водой для инъекций позволит существенно сократить риски, возникающие при использовании филлеров на основе ГК.

Литература

1. Sclafani A.P., Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. Dermatologic Surgery. 2009; 35: 1672–1680.
2. Heitmiller K., Ring C., Saedi N. Rheologic properties of soft tissue fillers and implications for clinical use. Journal of Cosmetic Dermatology. 2021; 20 (1): 28–34.
3. Lee W. et al. Practical guidelines for hyaluronic acid soft-tissue filler use in facial rejuvenation. Dermatologic Surgery. 2020; 46 (1): 41–49.
4. Faivre J. et al. Advanced concepts in rheology for the evaluation of hyaluronic acid-based soft tissue fillers. Dermatologic Surgery. 2021; 47 (5): e159.
5. Cassuto D., Bellia G., Schiraldi C. An overview of soft tissue fillers for cosmetic dermatology: from filling to regenerative medicine. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2021; 1857–1866.
6. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). Recommended INN: List 74. 2015; 385–432.
7. Kwak S.S. et al. Comparative analysis of hyaluronidase-mediated degradation among seven hyaluronic acid fillers in hairless mice. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology. 2021; 241–248.
8. Flégeau K. et al. Multidose hyaluronidase administration as an optimal procedure to degrade resilient hyaluronic acid soft tissue fillers. Molecules. 2023. 28 (3): 1003.
9. Paap M.K., Silkiss R.Z. The interaction between hyaluronidase and hyaluronic acid gel fillers – a review of the literature and comparative analysis. Plastic and Aesthetic Research. 2020; 7: 36.
10. Kaya G., Oytun F. Rheological properties of injectable hyaluronic acid hydrogels for soft tissue engineering applications. Biointerface Res Appl Chem. 2020; 11: 8424–8430.
11. Salti G., Fundarò S.P. Evaluation of the rheologic and physicochemical properties of a novel hyaluronic acid filler range with eXcellent Three-Dimensional Reticulation (XTR™) technology. Polymers. 2020; 12 (8): 1644.
12. Wu G.T., Kam J., Bloom J.D. Hyaluronic Acid Basics and Rheology. Facial Plastic Surgery Clinics. 2022; 30 (3): 301–308.
13. La Gatta A. et al. Hyaluronan hydrogels: Rheology and stability in relation to the type/level of biopolymer chemical modification. Polymers. 2022; 14 (12): 2402. ■

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_54

МИКРОДИСКЭКТОМИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИРОДНЫХ И ПРЕФОРМИРОВАННЫХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

КУЛИКОВ А.Г.,
д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», *ag-kulikov@mail.ru*

ГАЙДУКОВА Т.Ю.,
младший научный сотрудник ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», *tanyaphyz@rambler.ru*

СКВОРЦОВА А.В.,
врач-невролог ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», *karpova.anna94@gmail.com*

Целью данного исследования стала оценка эффективности применения низкоинтенсивных методик пелоидотерапии и терагерцового излучения в реабилитации пациентов после микрохирургических вмешательств по поводу грыж межпозвонковых дисков.

Ключевые слова: грязелечение, микродискэктомия, реабилитация, флюктуирующие токи, терагерцовая терапия.

MICRODISCECTOMY: EFFECTIVENESS OF REHABILITATION USING NATURAL AND PREFORMED PHYSICAL FACTORS

Kulikov A., Gaidukova T., Skvortsova A.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of low-intensity pelotherapy and terahertz radiation in the rehabilitation of patients after microsurgical interventions for discal hernias.

Key words: pelotherapy, microdiscectomy, rehabilitation, fluctuating currents, terahertz therapy.

Введение

В последние годы наблюдается рост хирургических вмешательств по поводу дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, при этом наиболее частой проблемой являются межпозвонковые грыжи [1], локализующиеся преимущественно в поясничном отделе позвоночника. На сегодняшний день наиболее часто выполняемым хирургическим вмешательством является микродискэктомия [2]. Однако у 20–40% пациентов после операции возможно сохранение болевого синдрома и неврологической симптоматики [3]. В литературе подобное состояние описано как синдром оперированного позвоночника (failed back surgery syndrome – FBSS).

До сих пор фактически отсутствует единая стратегия лечения и профилактики развития данного синдрома, хотя исследования по изучению возможности применения в послеоперационном периоде различных методов физической терапии с целью устранения болевого синдрома, коррекции неврологической симптоматики, профилактики рубцово-спаечного процесса, улучшения качества жизни пациентов проводятся [4]. В основном авторами предлагаются методики лечебной физкультуры, процедуры массажа и мануальной терапии. Помимо этого, проводилось изучение возможности применения методов аппаратной физиотерапии – постоянного и импульсных токов, низкоинтенсивной лазеротерапии и магнитотерапии, ультразвука, дарсонвализация [5, 6].

Известно, что грязелечение является эффективным природным методом восстановительного лечения пациентов с заболеваниями и травмами опорно-двигательного аппарата. В настоящее время тенденциями развития данного метода является уменьшение объема используемого пелоида и применение нетепловых методик воздействия. Это сокращает число противопоказаний к назначению, а сами процедуры лучше переносятся пациентами, не вызывая бальнеопатологических реакций [7]. Терагерцовое излучение представляет собой особый вид электромагнитного излучения, получивший в последние годы значительный импульс развития. Данное излучение находится между инфракрасным и микроволновым диапазонами, обладает выраженным антиспастическим и противовоспалительным действием, способностью улучшать трофику тканей и активировать метаболические процессы. В доступной литературе есть единичные работы, посвященные применению в позднем послеоперационном периоде нетепловых методик пелоидотерапии с использованием торфяных грязей и терагерцоволновой терапии (ТГц-терапии).

Цель исследования

Изучение возможности применения нетепловых методик грязелечения и электромагнитного излучения терагерцового диапазона в комплексной реабилитации пациентов после оперативного лечения по поводу грыж межпозвонковых дисков.

Материалы и методы

В клинике ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦ МРВСМ ДЗМ) было проведено обследование и лечение 103 пациентов (43 мужчин и 60 женщин) в срок 4–9 недель после выполненной микродискэктомии. Возраст пациентов колебался в диапазоне от 25 до 65 лет.

До и после курса реабилитации всем больным, подписавшим информированное согласие на участие в исследовании, проводилось клинико-функциональное обследование, включавшее анализ имеющихся жалоб, определение интенсивности боли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Оценка нарушений жизнедеятельности пациентов осуществлялась с помощью опросника Освестри, в котором больные отмечали влияние боли в спине на самообслуживание, поднимание предметов, ходьбу, сидение, сон, способность длительно стоять, ведение активного образа жизни и возможность поездок. Уровень ситуативной и личностной тревожности оценивался на основании опросника Спилбергера – Ханина.

Мобильность пациентов оценивали по их способности встать со стула и сесть на стул, а также передвигаться (тест «Встань и иди», дистанция – 6 м). Кроме того, с целью оценки температурной характеристики кожного покрова в области операции и определения областей термоасимметрии в зоне иннервации компремированного корешка с помощью аппарата «Иртис-2000 МЕ» выполняли дистанционную инфракрасную термографию. Проводили расширенную электродиагностику с определением реобазы и хронаксии, которая помогала оценить характер нарушений нервно-мышечного волокна.

Методом простой рандомизации пациенты были поделены на 3 *основные группы* по 26 чел. и *контрольную*, состоящую из 25 чел. Лица контрольной группы получали только базисную терапию, включавшую занятия лечебной гимнастикой и процедуры массажа нижней конечности на стороне поражения.

Пациентам *1-й группы* дополнительно назначали 10 процедур тонкослойных аппликаций (12–20 г на процедуру) торфяной лечебной грязи комнатной температуры на пояснично-крестцовую область продолжительностью 30 мин. После окончания процедуры пелоид удалялся с кожи с помощью увлажненной салфетки.

Во *2-й группе* к комплексу базисной терапии добавляли 10 процедур флюктуофореза раствора торфяной грязи на ту же область в течение 15 мин.

В *3-й группе* базисный комплекс дополнили процедурами ТГц-терапии. С этой целью применяли физиотерапевтический аппарат «ЭМИР» (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03436), керамический излучатель которого генерировал электромагнитное излучение (диапазон длины волны – 5–25 мкм) в непрерывном режиме. Воздушный зазор между излучателем и поверхностью тела пациента составлял 30 см, продолжительность воздействия – 15 мин. Общая продолжительность курса реабилитации для пациентов всех групп составляла 12–15 дней.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. версия 8.0). Для описания количественных показателей с нормальным распределением использовали среднее и стандартное отклонения. Для признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану и межквартильный размах – 25-й и 75-й перцентили. Порядковые и качественные показатели представляли в виде частоты и доли (%). Проверку нормальности распределения количественных переменных проводили по Колмогорову – Смирнову и Шапиро – Уилку. Использовали двусторонние варианты статистических критериев. Нулевую гипотезу отклоняли при значении $p \leqslant 0{,}05$ (различия признавали статистически значимыми).

Результаты и обсуждение

Следует отметить хорошую переносимость пациентами процедур грязелечения (тонкослойных торфяных аппликаций и флюктуофореза 2% раствора торфяной грязи), а также терагерцового излучения. Нежелательных побочных реакций, которые привели бы к приостановке или отмене лечения, в процессе выполнения исследования выявлено не было.

До начала лечения основной жалобой у подавляющего большинства (87,3%) больных была боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника или ноге. Более половины пациентов (58,2%) жаловалась на онемение в правой или левой нижней конечности. Все обследуемые лица имели те или иные ограничения подвижности в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, затрудняющие самообслуживание. Длительный болевой синдром, ограничение подвижности, перенесенное оперативное вмешательство негативным образом сказывались на психоэмоциональном состоянии, которое проявилось умеренной (45,6% пациентов) или высокой (31,1% пациентов) ситуативной и личностной тревожностью.

Повторное обследование после окончания курса реабилитации позволило установить (табл. 1) достоверное ($p<0{,}05$) снижение болевого синдрома по шкале ВАШ, оно наблюдалось во всех основных группах при определенном преимуществе во 2-й основной группе. В группе контроля динамика средних значений данного показателя была минимальной и не носила достоверного характера.

Снижение болевого синдрома в той или иной мере позитивно отражалось на функциональном состоянии поясничного отдела позвоночника и, соответственно, возрастании мобильности пациентов. В частности, во 2-й и 3-й группах отмечено статистически значимое снижение средних значений показателя времени выполнения теста «Встань и иди» (табл. 1). В 1-й основной и контрольной группах изменения были минимальными и не носили достоверного характера.

Представляло интерес выяснение вопроса о частоте выявления и степени выраженности нарушений нервно-мышечной проводимости в симметричных областях нижних конечностей. Проведение расширенной электродиагностики с определением кривой «сила – длительность» показало, что до начала лечения у 31,1% пациентов наблюдались количественные изменения нервно-мышечной проводимости, характеризующиеся возрастанием хронаксии выше 1 мсек.

Таблица 1

Динамика показателей шкалы ВАШ и теста «Встань и иди» под влиянием курса реабилитации (M±m)

Показатели шкалы, теста	Шкала ВАШ, баллы		Тест «Встань и иди» (6 м), сек.	
Группы	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1-я основная (n=26)	40,1±5,3	23,1±2,9	15,9±2,1	12,6±1,1
2-я основная (n=26)	37,1±4,0	15,5±1,9*#	16,2±1,9	10,9±1,3*
3-я основная (n=26)	38,8±4,6	18,3±2,3*#	14,9±2,2	11,3±1,6*
Контрольная (n=25)	38,4±4,2	28,4±3,1	15,2±1,8	13,8±1,2

Примечания: * – достоверные различия ($p<0{,}05$) между соответствующими показателями до и после реабилитации в группе; # – достоверные различия ($p<0{,}05$) соответствующих показателей, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Динамика температурного градиента между зонами Th5-7 и L3-5 (ΔТспина) и между зоной иннервации заинтересованного корешка пораженной конечности и симметричной зоной на здоровой конечности (ΔТноги), ˚С (M±SD)

Группы	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	ΔТспина	ΔТспина	ΔТноги	ΔТноги
1-я основная (n=26)	0,79±0,19	0,51±0,13*	0,71±0,22	0,61±0,20
2-я основная (n=26)	0,81±0,14	0,35±0,15*#	0,72±0,29	0,37±0,16*#
3-я основная (n=26)	0,75±0,15	0,33±0,11*#	0,68±0,24	0,49±0,12*
Контрольная (n=25)	0,82±0,17	0,64±0,15	0,69±0,23	0,59±0,19

Примечания: * – достоверные различия (p<0,05) между соответствующими показателями до и после реабилитации в группе; # – достоверные различия (p<0,05) соответствующих показателей, по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

Изменение значений показателей шкалы Освестри под влиянием курса реабилитации

Группы	До реабилитации (%)	После реабилитации (%)
1-я основная (n=26)	35,9±4,6	23,1±4,2*
2-я основная (n=26)	33,9±5,1	19,0±3,8*
3-я основная (n=26)	34,2±4,9	21,1±4,2 *
Контрольная (n=25)	35,1±6,1	25,3±6,9 *

Примечание: * – достоверные различия (p<0,05) между соответствующими показателями до и после лечения.

на стороне поражения. При этом в 35,9% случаев также наблюдалось увеличение значений реобазы.

Применение в процессе реабилитации методов физиотерапии приводило к достоверному снижению указанных показателей среди лиц с их исходно измененными значениями, однако определить различия между изучаемыми группами из-за относительно небольшой численности таких пациентов не удалось.

Анализ результатов дистанционной инфракрасной термографии (табл. 2) показал, что после проведения реабилитации у пациентов происходило уменьшение выраженности термоасимметрии, обусловленной купированием локального воспалительного процесса, восстановлением нарушенной локальной гемодинамики и микроциркуляции в области оперативного вмешательства и зоне иннервации компремированного корешка.

Наиболее значительное снижение термоасимметрии в зоне оперативного вмешательства и в области нижних конечностей было отмечено среди больных, получавших терагерцоволновую терапию и флюктуофорез грязевого раствора, в меньшей степени – в случае использования тонкослойных грязевых аппликаций.

Что касается изменения показателей шкалы Освестри (табл. 3), то курс проведенной комплексной реабилитации оказал положительное влияние во всех изучаемых группах, включая контрольную.

Заключение

Таким образом, включение в реабилитационный комплекс пациентов, перенесших микродискэктомию по поводу грыж межпозвонковых дисков, нетепловых методик грязелечения (особенно флюктуофореза грязевого раствора) и терагерцовой терапии позволяет более эффективно купировать проявления болевого синдрома. Сокращение интенсивности болей в совокупности с трофическим действием и коррекцией нарушений локальной микрогемодинамики явилось предпосылкой к возрастанию двигательной активности пациентов. Следствием уменьшения или устранения болевого синдрома, нормализации нарушенных функциональных показателей стало улучшение психоэмоционального фона у обследованных лиц и повышение качества их жизни.

Предлагаемые методики грязелечения и терагерцовой терапии могут быть успешно использованы у больных после операций на позвоночнике по поводу грыж дисков, что позволит существенно повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

Указанные методики не являются нагрузочными, имеют небольшое число противопоказаний, просты в исполнении и применимы в различных медицинских организациях.

Литература

1. Брехов А.Н., Пономаренко Ю.Н., Хащук А.В., Кобец Ю.В., Ткач А.В., Мальченко А.Г. Оценка эффективности реабилитации больных после микрохирургической дискэктомии на поясничном отделе позвоночника в условиях клинического санатория // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2020. – № 3. – С. 19–21.

2. Хирургия дегенеративных поражений позвоночника: национальное руководство / Под ред. А.О. Гущи, Н.А. Коновалова, А.А. Гриня. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 480 с.

3. Alizadeh R., Sharifzadeh S.R. Pathogenesis, etiology and treatment of failed back surgery syndrome. Neurochirurgie. 2022 Jul; 68 (4): 426–431. doi: 10.1016/j.neuchi.2021.09.005. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543614

4. Прокопович В.С., Парфенов В.А. Реабилитация пациентов после поясничной микродискэктомии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 4. – С. 60–65.

5. Гореликов А.Е., Мельникова Е.А., Разумов А.Н., Рассулова М.А., Рудь И.М. Реабилитация больных с синдромом оперированного позвоночника с осложненным течением послеоперационного периода после дискэктомии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – № 5. – С. 40–47.

6. Бородулина И.В., Арестов С.О., Мухина А.А., Чесникова Е.И., Бадалов Н.Г. Персонифицированный подход к послеоперационной реабилитации пациентов с дегенеративным поражением позвоночника // Нервные болезни. – 2021. – № 2. – С. 14–19. doi: 10.24412/2226-0757-2021-12321

7. Куликов А.Г., Воронина Д.Д., Луппова И.В., Абрамович С.Г. Новый подход к реабилитации пациентов после оперативного лечения грыж межпозвонковых дисков // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2016. – № 3. – С. 125–128. doi: 10.18821/1560-9537-2016-19-3-125-128

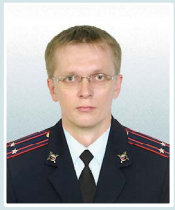
Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_57

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У СОТРУДНИКОВ ОРГАНОВ ВНУТРЕННИХ ДЕЛ ОТДЕЛЬНЫХ РЕГИОНОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

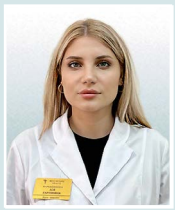
ШОСТАК П.Г.,
к.м.н., начальник ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Калининградской области», доцент кафедры хирургических дисциплин Высшей школы медицины образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы, *nachmed_kld@mail.ru*

РУБАНОВА О.И.,
к.м.н., заместитель начальника организационно-методического и лечебно-профилактического отдела ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Калининградской области», доцент кафедры хирургических дисциплин высшей школы медицины образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», подполковник вн. службы, *orubanova@gmail.com*

ЛАВРЕНТЬЕВ А.В.,
начальник отделения – врач-методист ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Калининградской области», старший преподаватель кафедры терапии высшей школы медицины образовательно-научного кластера «Институт медицины и наук о жизни» ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», подполковник вн. службы в отставке, *docandres@mail.ru*



ПЕПЕЛЯЕВ Е.Г.,
заместитель начальника ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Кемеровской области», подполковник вн. службы, *epepeliaev2@mvd.ru*



РАМАЗАНОВА А.Г.,
врач-онколог поликлиники ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Дагестан», *as_ramazanova1989@mail.ru*

Повышенное внимание к злокачественным новообразованиям обусловлено устойчивой тенденцией роста онкозаболеваемости во всем мире, что объясняется рядом субъективных и объективных причин: старением населения, экологическими, экономическими и другими факторами.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, сотрудники органов внутренних дел, мочеполовая и репродуктивная системы.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MALIGNANT NEOPLASMS STRUCTURE OF POLICE OFFICERS FROM SOME REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Shostak P., Rubanova O., Lavrent'ev A., Pepelyaev E., Ramazanova A.

Great attention to malignant neoplasms is due to the steady trend of increasing cancer incidence worldwide; this is caused by a number of subjective and objective reasons: the aging of the population, environmental, economic and other factors.

Key words: malignant neoplasms, police officers, urogenital and reproductive systems.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают 2-е место среди причин смерти населения нашей страны после болезней системы кровообращения [1]. Высокий уровень распространенности онкологических заболеваний Указом Президента России от 06.06.2019 № 254 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» определен как угроза национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан [2]. Согласно данным, опубликованным Московским научно-исследовательским онкологическим институтом имени П.А. Герцена (МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России), в 2020 г. в России в возрастной структуре заболеваемости мужского и женского населения различия проявляются отчетливо уже после 30 лет. Удельный вес злокачественных новообразований в возрасте 30–49 лет в группе заболевших женщин (13,8%) выше, чем в группе заболевших мужчин (7,9%) [3].

По данным ВОЗ, первую тройку самых распространенных онкозаболеваний в мире составляют: рак легкого, рак молочной железы (РМЖ) и рак кишечника. Они же входят в первую пятерку «раков-убийц». Почти пятая часть онкобольных умирает от рака легкого. На 2-м месте – рак прямой кишки, затем следуют онкологические заболевания желудка и печени. Замыкает первую пятерку «убийц» РМЖ.

В России статистика несколько иная. На 1-м месте – РМЖ [4, 5], на 2-м – рак легкого. Согласно данным МНИОИ им. П.А. Герцена, первые места в структуре заболеваемости ЗНО мужского населения России в 2020 г. формировали злокачественные опухоли органов мочеполовой систе-

мы, составляя 24,2% всех ЗНО. В структуре онкологической заболеваемости женщин превалирует онкопатология органов репродуктивной системы (39,9%). При этом опухоли половых органов составляют 18,2%, а РМЖ (21,7%) является ведущей онкологической патологией у женского населения. В Медико-санитарной части МВД России по Калининградской области ранее был проведен сравнительный анализ структуры ЗНО сотрудников областных органов внутренних дел (ОВД), а также дана оценка связи качества и полноты медицинских осмотров со структурой онкопатологии [6].

Цель и задачи исследования

Изучение структуры ЗНО и определение доминирующего заболевания среди сотрудников ОВД отдельных регионов Российской Федерации, а также:

- оценка онкологической заболеваемости сотрудников по данным учетной формы № 025/у (медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях);
- определение общей структуры онкопатологии среди сотрудников ОВД;
- выявление доминирующего злокачественного новообразования для каждого региона и общего по МВД среди регионов, участвующих в исследовании.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное 9-летнее исследование (2013–2021 гг.), в ходе которого была изучена учетная медицинская документация сотрудников ОВД. В исследовании приняли участие медицинские организации системы МВД России пяти федеральных округов: Северо-Западного, Уральского, Сибирского, Северо-Кавказского и Южного, которые отличаются климатогеографическими и производственными факторами. Среди них – медико-санитарные части (МСЧ) МВД России по: Калининградской, Челябинской, Кемеровской областям, Краснодарскому краю, республикам Коми и Дагестан.

Анализу подлежала только группа сотрудников ОВД на момент выявления онкозаболевания.

Результаты и обсуждение

Общее количество сотрудников с выявленными онкологическими заболеваниями составило 480 чел., в том числе: женщин – 187 чел. (39,0%), мужчин – 293 чел. (61,0%). Гендерная характеристика исследуемой популяции представлена в табл. 1.

Средний возраст сотрудников в данных регионах на момент выявления онкопатологии отображен на рис. 1.

Показатель общей заболеваемости онкологической патологией сотрудников ОВД в исследуемых регионах составил 84,0 чел. на 100 000 прикрепленного населения (в целом по России – 396,3).

На рис. 2 представлен показатель общей заболеваемости онкопатологией сотрудников ОВД шести регионов России за 2013–2021 гг. и населения России в целом за 2021 г. [7].

Таблица 1

Гендерная характеристика сотрудников ОВД отдельных регионов России с выявленной онкопатологией за 2013–2021 гг., количество случаев (n)

Регион Российской Федерации	Всего	Женщины	Мужчины
Калининградская область	42	22	20
Кемеровская область	54	29	25
Челябинская область	135	62	73
Краснодарский край	130	42	89
Республика Дагестан	91	19	71
Республика Коми	28	13	15
Всего	480	187	293

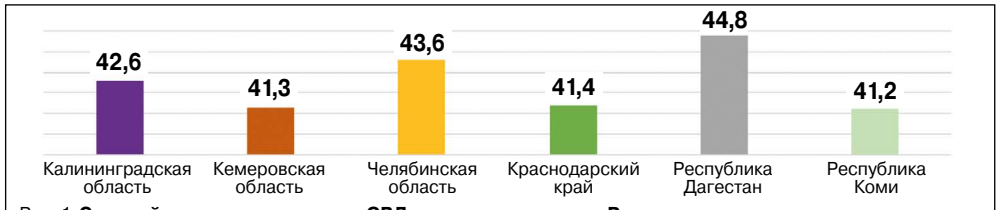


Рис. 1. **Средний возраст сотрудников ОВД отдельных регионов России на момент выявления онкопатологии за 2013–2021 гг.**

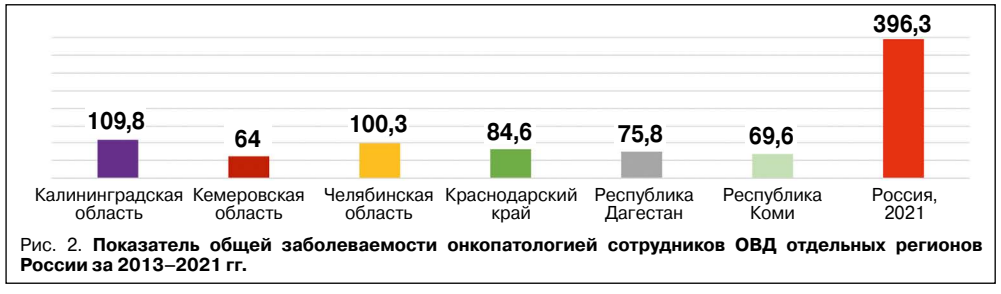


Рис. 2. **Показатель общей заболеваемости онкопатологией сотрудников ОВД отдельных регионов России за 2013–2021 гг.**

Таблица 2

Структура локализации злокачественных новообразований сотрудников ОВД отдельных регионов России за 2013–2021 гг., количество случаев (n)

№ п/п	Локализация ЗНО	Всего, n	Всего, %
1.	Молочная железа	63	13,1
2.	Кожа	53	11,0
3.	Щитовидная железа	48	10,0
4.	Кишечник	35	7,3
5.	Кроветворная и лимфатическая ткань	33	6,9
6.	Почка	33	6,9
7.	Желудок	26	5,4
8.	Головной мозг	25	5,2
9.	Легкое, плевра	23	4,8
10.	Мочевой пузырь	19	4,0
11.	Предстательная железа	18	3,8
12.	Яичник	17	3,5
13.	Шейка матки	17	3,5
14.	Тело матки	16	3,3
15.	Яичко	12	2,5
16.	Гортань	11	2,3
17.	Костно-мышечная система	10	2,1
18.	Полость рта	6	1,3
19.	Поджелудочная железа	5	1,0
20.	Иное*	10	2,1

Примечание: * – отдельные случаи (рак грудной железы, забрюшинного пространства, желчного пузыря и внутрипеченочных протоков, злокачественная опухоль конского хвоста и др.).

Очевидно, что показатель общей заболеваемости онкопатологией сотрудников ОВД исследуемых регионов значительно меньше, чем у населения России. Максимальный показатель общей заболеваемости наблюдался в Калининградской области, минимальный – в Кемеровской (109,8 чел. и 64,0 чел. на 100 000 населения, соответственно). Общая структура злокачественных новообразований сотрудников ОВД (оба пола) представлена в табл. 2.

Ведущими локализациями в общей структуре ЗНО у сотрудников ОВД шести регионов являются: молочная железа (13,1%, Россия – 11,8%), кожа (11,0%, Россия – 10,9%) и щитовидная железа (10,0%, Россия – 3,1%) [3]. Вместе с тем, у каждого региона имеются отличия в доминирующих ЗНО (рис. 3, 4; рис. 5–8, с. 60).

Таким образом, в общей структуре ЗНО у сотрудников ОВД Калининградской, Кемеровской областей и Республики Коми доминирует онкопатология молочной железы (33,3%, 27,8% и 25,0% от общего числа ЗНО, соответственно), Челябинской области – ЗНО кожи и щитовидной железы (по 11,9%), Краснодарского края – ЗНО кожи (18,5%), Республики Дагестан – ЗНО головного мозга (14,3%).

Поскольку возраст всех сотрудников ОВД на момент выявления онкопатологии был старше 30 лет (от 33 до 51), выборка сотрудников (женщин и мужчин) с подтвержденным диагнозом

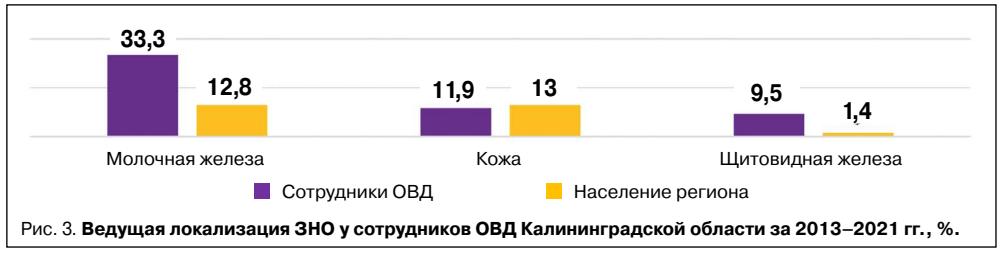


Рис. 3. **Ведущая локализация ЗНО у сотрудников ОВД Калининградской области за 2013–2021 гг., %.**

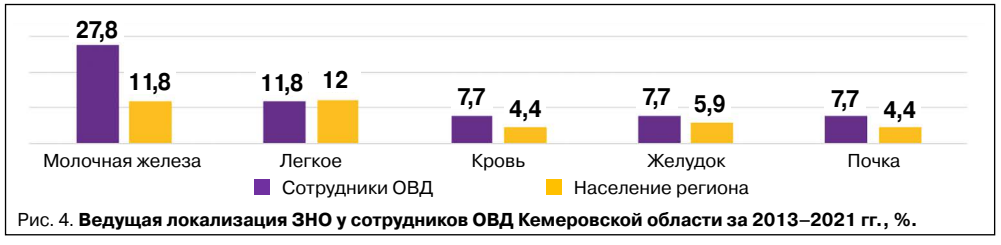


Рис. 4. **Ведущая локализация ЗНО у сотрудников ОВД Кемеровской области за 2013–2021 гг., %.**

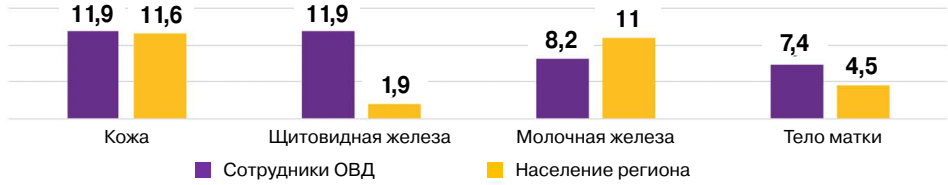


Рис. 5. **Ведущая локализация ЗНО у сотрудников ОВД Челябинской области за 2013–2021 гг., %.**

Рис. 6. **Ведущая локализация ЗНО у сотрудников ОВД Краснодарского края за 2013–2021 гг., %.**

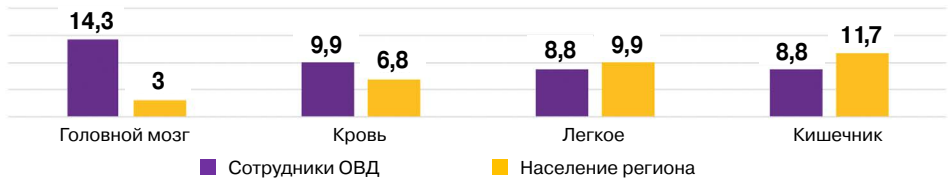


Рис. 7. **Ведущая локализация ЗНО у сотрудников ОВД Республики Дагестан за 2013–2021 гг., %.**

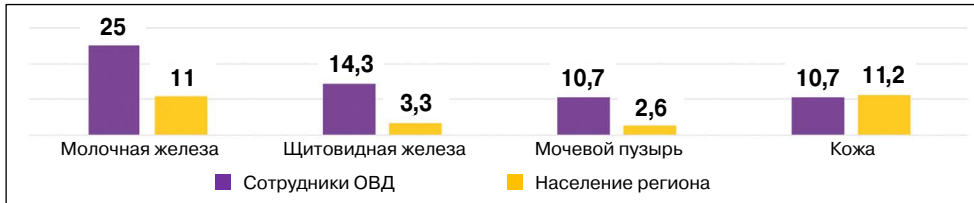


Рис. 8. **Ведущая локализация ЗНО у сотрудников ОВД Республики Коми за 2013–2021 гг., %.**

ЗНО сравнивалась с населением России возрастной категории 30–59 лет [3].

При анализе локализаций ЗНО по мочеполовой и репродуктивной системам установлено, что онкопатология почек и мочевого пузыря за исследуемый период выявлена только у сотрудников-мужчин (за исключением 1 случая рака почки, обнаруженного у сотрудника-женщины). Это позволило определить значимую по удельному весу онкопатологию сотрудников-мужчин как злокачественные новообразования мочеполовой системы. Рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы и яичек составил 27,6% (n=81) (мужское население России – 21,4%).

Ведущей онкопатологией сотрудников-женщин шести регионов России явилась патология репродуктивной системы. Рак молочной железы, яичников, тела и шейки матки составил 60,4% (n=113) (женское население России – 48,7%). Полученные результаты коррелируют с данными МНИОИ им. П.А. Герцена [3].

Данные табл. 3 (с. 61) свидетельствуют о том, среди ЗНО мочеполовой системы сотрудников-мужчин удельный вес заболеваний раком почки в 1,5 раза выше (преимущественно за счет сотрудников ОВД Кемеровской, Челябинской областей и Краснодарского края), а раком мочевого пузыря в 2,1 раза выше (в основном за счет сотрудников ОВД Республики Коми и Калининградской области), чем у мужского населения России. Удельный вес рака яичек, в сравнении с населением России, в 4,9 раза выше у сотрудников ОВД Краснодарского края.

Среди ЗНО репродуктивной системы сотрудников-женщин имеется превышение удельного веса заболеваний раком яичника в 1,5 раза (преимущественно за счет сотрудниц ОВД Челябинской области и Республики Коми), а РМЖ – в 1,4 раза (в основном за счет сотрудниц ОВД Калининградской, Кемеровской областей и Республики Коми) в сравнении с женским населением России.

Обращает на себя внимание тот факт, что удельный вес ЗНО тела и шейки матки среди сотрудниц (за исключением Челябинской области) в 1,5 раза ниже, чем по России, что, вероятно, обусловлено как медицинским освидетельствованием военно-врачебными комиссиями граждан, поступающих на службу в органы внутренних дел, позволяющим проводить отбор преимущественно здоровых женщин, так и обязательным ежегодным прохождением профилактических медицинских осмотров, обеспечивающих раннее выявление, наблюдение и своевременное лечение предраковых заболеваний.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного ретроспективного исследования установлено, что:

Таблица 3

Сравнительная структура ЗНО мочеполовой системы мужчин-сотрудников и репродуктивной системы женщин-сотрудников шести регионов России и населения России в целом, %

Заболевания Регион	Онкологические заболевания мочеполовой системы у мужчин, %				Онкологические заболевания репродуктивной системы у женщин, %			
	Рак почки	Рак мочевого пузыря	Рак предста-тельной железы	Рак яичка	Рак тела матки	Рак шейки матки	Рак яичника	Рак молочной железы
Россия	7,0	4,6	6,2	3,6	8,6	10,4	6,2	28,9
Калининградская область	5,0	15,0	15,0	-	-	-	4,6	63,6
Кемеровская область	16,0	8,0	4,0	-	10,3	6,9	6,9	51,7
Челябинская область	12,3	4,1	6,9	2,7	16,1	14,5	14,5	17,7
Краснодарский край	12,4	2,5	6,7	11,2	7,1	7,1	7,1	31,0
Республика Дагестан	9,9	8,5	4,2	-	-	5,3	5,3	15,8
Республика Коми	6,7	20,0	-	-	-	7,7	15,4	53,9
M±m	10,4±1,7	9,7±2,7	6,1±2,1	2,3±1,8	5,6±2,8	6,9±1,9	9,0±1,9	39,0±8,3

Примечания: M – среднее значение показателя, m – стандартная ошибка среднего.

- доминирующей онкопатологией в целом для сотрудников ОВД шести регионов России является рак молочной железы (13,1%), кожи (11,0%) и щитовидной железы (10,0%);

- системами, в которых чаще всего выявляется онкопатология, являются мочеполовая у мужчин-сотрудников (17,2%) и репродуктивная у женщин-сотрудников (23,4%).

Выявлены как сходство, так и определенные различия ведущей локализации ЗНО у сотрудников ОВД в исследуемых регионах.

1. РМЖ доминирует у сотрудниц Калининградской, Кемеровской областей и Республики Коми (33,3%, 27,8% и 25,0%, соответственно, от общего числа ЗНО; 63,6%, 51,7% и 53,9%, соответственно, от ЗНО женщин-сотрудников данных регионов).

2. Рак кожи и щитовидной железы являются ведущими заболеваниями сотрудников ОВД Челябинской области (по 11,9%) и Краснодарского края (18,5% и 10,8%, соответственно).

3. Отличительной особенностью структуры ЗНО сотрудников ОВД Республики Дагестан является преобладание рака головного мозга (14,3%).

Знание ведущей локализации и распространенности ЗНО среди сотрудников ОВД как в целом по МВД России, так и для каждого региона в отдельности позволит разработать и внедрить систему мер для определения профессиональных рисков развития ЗНО у сотрудников ОВД, провести профилактические мероприятия по их снижению, а также установить региональные группы риска для своевременного проведения скрининга на местах.

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке статьи начальнику МСЧ МВД России по Республике Дагестан полковнику вн. службы Магомедову М.П., начальнику МСЧ МВД России по Челябинской области полковнику вн. службы Королькову В.В., начальнику МСЧ МВД России по Кемеровской области подполковнику вн. службы Рощину Н.О., начальнику МСЧ МВД России по Республике Коми Мамедовой Э.Р., начальникам организационно-методического и лечебно-профилактического отделов: МСЧ МВД России по Краснодарскому краю подполковнику вн. службы Маштаковой А.С., МСЧ МВД России по Челябинской области подполковнику вн. службы Ушаковой М.В.

Литература

1. Sung H., Siegel R.L., Jemal A. et al. Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209–249. doi: 10.3322/caac.21660

2. Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года».

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – М: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.

4. Новикова Т.С., Доможирова А.С., Аксенова И.А. Состояние профилактических программ в онкологии в Челябинской области // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – № 5. – С. 50–55.

5. Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н. и соавт. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями PIK3CA у российских больных: наблюдательное исследование // Современная онкология. – 2022.– № 1. – С. 12–23.

6. Шостак П.Г., Рубанова О.И., Лаврентьев А.В., Тихонова г.И. Влияние медицинских осмотров на структуру онкологической патологии сотрудников УМВД России по Калининградской области // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – № 1. – С. 25–30.

7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022.

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_62

ПОСМЕРТНЫЙ ДИАГНОЗ: ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ, РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ФОРМУЛИРОВКЕ

БЕРЕЗНИКОВ А.В., д.м.н., доцент, заведующий кафедрой диетологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (Росбиотех), *avbereznikov@mail.ru*

МИХАЙЛОВ Д.Ю., к.м.н., заместитель начальника Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве», *mdudoc@mail.ru*

ЛЕБЕДЕВА А.М., к.м.н., заместитель руководителя Дирекции медицинской экспертизы ООО «АльфаСтрахование – ОМС», *lebedevaa2010@yandex.ru*

ШКИТИН С.О., к.м.н., заместитель руководителя Дирекции медицинской экспертизы и защиты прав застрахованных граждан ООО «АльфаСтрахование – ОМС», *ishkitin@gmail.com*

ЕФИМОВ М.Д., руководитель центра обучения ООО «АльфаСтрахование – ОМС», *dr.efimow@gmail.com*

В последнее время наблюдается тенденция к увеличению количества нарушений, допускаемых лечащими врачами при формулировке посмертного диагноза, которые выявляются по результатам вскрытия при сопоставлении с патологоанатомическим диагнозом. На основании анализа типичных ошибок (по данным экспертных оценок в обязательном медицинском страховании) в статье предложены рекомендации по формулировке посмертного эпикриза.

Ключевые слова: летальный исход, посмертный диагноз, расхождение диагнозов, сценарный подход.

PATHOLOGIC DIAGNOSIS: TYPICAL MISTAKES, RECOMMENDATIONS FOR FORMULATION

Bereznikov A., Mikhaylov D., Lebedeva A., Shkitin S., Efimov M.

Recently, there has been a tendency to increase the number of mistakes that physicians make when formulating a post-mortem diagnosis; these mistakes are detected when the autopsy results and pathological diagnosis are compared. The article offers recommendations for the formulation of a post-mortem epicrisis based on an analysis of typical errors (according to expert assessments in obligatory medical insurance).

Key words: fatal outcome, post-mortem diagnosis, divergence in diagnoses, scenario approach.

Введение

Современный уровень развития медицины и законодательные нормы требуют от клиницистов нового научно обоснованного методического подхода к формулировке посмертного диагноза. В настоящее время специалистами по патологической анатомии, судебно-медицинскими экспертами и юристами достаточно активно изучаются вопросы оформления клинико-анатомического эпикриза, методологии формирования патологоанатомического диагноза и оценки летальных исходов. Лишь в единичных научных работах рассматривается вопрос актуальности существующей модели категорий расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов [1].

Подтверждение обоснованности сформированного посмертного диагноза с последующим выявлением и разбором допущенных нарушений имеет значение для клинических случаев с аналогичной патологией в целях предупреждения и недопущения подобных нарушений [2]. Немаловажным является аспект рассмотрения правовой ответственности врачей и медицинских организаций с учетом значимости допущенных ошибок при формулировке посмертного диагноза для развития неблагоприятного исхода лечения [3]. В настоящей работе проведена систематизация нарушений в формулировке посмертного диагноза и предложена методология формулировки посмертного диагноза в клинике внутренних болезней, которая позволит уменьшить число ошибок в клинической практике и даст возможность управлять рисками медицинской организации.

Цель исследования

Разработать методологию формулирования посмертного диагноза.

Материалы и методы

Научная работа выполнена в рамках дизайна когортного ретроспективного исследования. Группа случаев для проведения исследования сформирована с использованием критериев включения.

Обработка и аналитика данных, полученных в ходе проведения исследования, осуществлены на базе ООО «АльфаСтрахование – ОМС». Период проведения исследования – с 2020 по 2022 гг.

Критерием включения выбран установленный заключительный клинический диагноз по коду МКБ-10 D50-D53 (анемии, связанные с питанием), E10-E14 (сахарный диабет), E66.2 (ожирение), I10-I15 (болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением), I20-I25 (ишемическая болезнь сердца), I26-I28 (легочное сердце и нарушения легочного кровообращения), I30-I52 (другие болезни сердца), J00-J99 (болезни органов дыхания), K20-K87 (болезни органов пищеварения), M30-M32 (системные поражения соединительной ткани), N 00-08 (гломерулярные болезни), N10-23 (тубулоинтерстициальные болезни почек, почечная недостаточность, мочекаменная болезнь); летальный исход; наличие каких-либо нарушений в формулировании посмертного диагноза.

Всего в группу исследования вошло 3 300 случаев оказания медицинской помощи, по которым проводилась экспертиза качества медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС) (с прямым указанием на нарушение при формулировке посмертного диагноза) по специальностям: кардиология, гематология, эндокринология, терапия, пульмонология, гастроэнтерология, хирургия, урология. Исследование проводилось в 13 регионах Российской Федерации.

Средний возраст умерших составил 63,2 года (от 18 до 85 лет), из которых мужчины – 47%, женщины – 53%. Исследованы случаи оказания медицинской помощи в 208 медицинских организациях 2–3 уровней. В 1 610 случаях (49%) проведена мультидисциплинарная экспертиза качества медицинской помощи с привлечением двух и более экспертов качества медицинской помощи.

Экспертизы качества медицинской помощи, патологоанатомические вскрытия, врачебные комиссии (комиссии по изучению летальных исходов) проведены в соответствии с установленными законом требованиями[1]. Использованы: сценарный метод моделирования, оценка рисков в расхождении диагнозов.

Результаты и обсуждение

При анализе причин расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов с использованием сценарного метода моделирования и оценки рисков удалось выделить три сценария реализации рисков расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов.

Первый сценарий: ошибки допущены в оформлении формулировки посмертного диагноза: заболевание, определившее танатогенез и ставшее основной причиной смерти, не соотнесено с основным заболеванием, и/или в диагноз не вынесены значимые осложнения данного заболевания, сформировавшие непосредственную причину смерти. При этом все имеющиеся нозологические формы диагностированы. Наиболее вероятная причина реализации первого сценария – неосведомленность практикующих врачей методологией формулировки посмертного диагноза.

[1] Приказ Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения», приказ Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий», приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н (ред. от 02.12.2013) «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации».

Второй сценарий: лечащий врач длительное время не дает должной оценки изменениям в клинической картине и степени тяжести состояния больного. Имеются нарушения качества медицинской помощи. При этом вновь возникшая симптоматика в подавляющем большинстве случаев не относится к профилю специальности, по которой оказывается помощь. Вновь возникшее или обострившееся заболевание формирует танатогенез и непосредственную причину смерти. Помощь по поводу данного заболевания не оказывается до летального исхода или оказывается со значительным опозданием. Имеет место выполнение недостаточного объема диагностических и лечебных мероприятий. Наиболее вероятная причина реализации второго сценария – недостаточное знание практикующими врачами хирургических специальностей принципов диагностики терапевтической патологии и оценки тяжести состояния таких пациентов [4].

Третий сценарий: появление новых симптомов требует от врача проведения дифференциальной диагностики, в ходе которой он в ряду дифференцируемых заболеваний исключает все заболевания, у которых встречаются похожие симптомы, но наличие этих заболеваний не подтверждается. Изначальное сужение дифференциально-диагностического поиска (в соответствии с клиническими рекомендациями и критериями оценки качества), которое приводит к неверному результату дифференциальной диагностики и постановке неправильного диагноза, способствует пропуску патологии, определяющей летальный исход [5]. Наиболее вероятная причина реализации третьего сценария – непроведение дифференциальной диагностики (необоснованное сокращение лечащим врачом перечня дифференцируемых заболеваний, редко встречающихся в рамках его клинической специальности).

Наиболее часто встречается первый сценарий (2 432 случая, или 73,7% от всего объёма выборки, ДИ 95%, p<0,05). Второй – в меньшей степени встречается при оказании медицинской помощи в стационарах хирургического профиля (769 случаев, или 23,3%, ДИ 95%, p<0,05). Третий – при оказании медицинской помощи в стационарах терапевтического профиля (99 случаев, или 3,0%, ДИ 95%, p<0,05).

В экспертной практике ОМС существуют и финансовые риски при неверной формулировке посмертного диагноза:

- по первому сценарию – до 10% от стоимости оказанной помощи (в среднем 2,4%)[2], что связано с наличием номинального нарушения диагностики при отсутствии причинно-следственной связи с исходом [6];

- по второму и третьему сценариям – от 10% до 40% от стоимости оказанной помощи (в среднем 14,6%)[3], что связано с наличием номинального нарушения диагностики, а также с отсутствием или наличием причинно-следственной связи с неверно назначенным лечением, обусловившим летальный исход.

Типовые ошибки врача-клинициста при формулировке посмертного диагноза по существу:

- неверно произведена верификация основного заболевания (основная причина смерти) (17,3% случаев);

- неверно верифицировано осложнение заболевания или состояния, вызвавшего смерть (промежуточное звено) (67,9% случаев);

- отсутствует указание на вероятное осложнение или состояние, вызвавшее летальный исход (на непосредственную причину смерти) (14,8% случаев).

Для избегания таких ошибок авторы пришли к методологическому подходу к формулировке посмертного диагноза.

Рекомендации по формулировке посмертного диагноза

Чтобы снизить финансовые и правовые риски стационаров и лечащих врачей от нарушений при установлении неверного посмертного диагноза, в том числе по результатам экспертных оценок (проведенных в соответствии с Порядком[4] по установленным формам[5]), необходимо устранить такие нарушения [7]. Поэтому приведенные далее рекомендации могут быть использованы при формулировке посмертного диагноза, а также в обычной клинической практике при формулировке заключительного клинического диагноза.

[2] Приказ Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н, код дефекта (нарушения) 3.2.1.

[3] Приказ Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н, коды дефектов (нарушений) 3.2.1 и 3.2.2.

[4] Приказ Минздрава России от 19 марта 2021 г. № 231н «Об утверждении Порядка проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию застрахованным лицам, а также ее финансового обеспечения».

[5] Приказ ФФОМС от 19.09.2022 № 120н «Об установлении форм заключения по результатам медико-экономического контроля, заключения по результатам медико-экономической экспертизы, заключения по результатам экспертизы качества медицинской помощи, заключения по результатам мультидисциплинарной внеплановой целевой экспертизы качества медицинской помощи, реестра заключений по результатам медико-экономического контроля, реестра заключений по результатам медико-экономической экспертизы, реестра заключений по результатам экспертизы качества медицинской помощи, претензии, уведомления о проведении медико-экономической экспертизы и (или) экспертизы качества медицинской помощи».

1. Основным заболеванием должна указываться нозологическая форма, которая определяет тяжесть состояния больного и обусловливает основные клинические, лабораторные и инструментальные проявления в период оказания медицинской помощи. Основным заболеванием в посмертном диагнозе указывается заболевание (его форма), которое явилось первопричиной осложнений и обеспечило изначальный запуск патогенеза, когда исход не был предопределен (мог быть изменен при своевременно начатом лечении ещё до момента возникновения осложнений, кроме состояний и травм, изначально не совместимых с жизнью).

2. Осложнением должно указываться заболевание, сформировавшее (или то, которое может сформировать) промежуточное звено между основной причиной смерти и непосредственной. Осложнение может быть как обратимым, так и необратимым. При нём может происходить запуск танатогенеза; своевременно начатое лечение не всегда является ведущим фактором, определяющим исход.

3. Непосредственной причиной смерти является действительно имевший место необратимый процесс танатогенеза, когда летальный исход не зависел от качества оказанной медицинской помощи. Непосредственную причину смерти необходимо также указывать как осложнение основного заболевания, но после промежуточного звена. Она может иметь предполагаемый характер (до момента патологоанатомического вскрытия), так как для ее однозначной диагностики у клинициста по объективным причинам недостаточно ресурсов (при условии, когда тонатогенез мог иметь несколько путей реализации).

4. При наличии несколько основных (сочетанных, конкурирующих) заболеваний для каждого из них в отдельности следует указывать промежуточные звенья (фатальное осложнение), а непосредственную причину определять с учетом их совокупного влияния.

5. Сопутствующую патологию необходимо разделять на собственно сопутствующую (её наличие не оказывает влияние на потенциальное или реальное формирование танатогенеза) и фоновую (вклад этих заболеваний в формирование потенциального или реального танатогенеза является существенным; наличие фоновой патологии определяется как фактор исходного состояния больного, на которое не всегда можно оказать влияние при оказании качественной медицинской помощи).

Использование таких рекомендаций в клинической практике трех медицинских организаций (266 случаев оказания медицинской помощи) – стационаров ХМАО-Югра и Омской области – позволило устранить 48,5% (44,3%-50,8%) нарушений формулирования посмертного диагноза, выявляемых по результатам экспертиз качества медицинской помощи в ОМС (p<0,05).

Выводы

1. Нарушения при формулировании диагноза создают риск неверного подбора лечения, что, в конечном итоге, может повлиять на формирование неблагоприятного (летального) исхода.

2. Рекомендации по формулировке посмертного диагноза отражают мышление клинициста в аспекте наиболее вероятного механизма формирования тонатогенеза.

3. Использование представленных в настоящей статье рекомендаций может снизить количество дефектов при установлении диагноза на 48,5%.

Литература

1. Дмитриев И.В., Доросевич А.Е. О целесообразности использования существующей системы категорий расхождения диагнозов // Социальные аспекты здоровья населения [сетевое издание]. – 2019. – № 65 (5). – С. 12.

2. Зайратьянц О.В., Мальков П.Г. Унифицированные требования к структуре диагноза с позиций совершенствования национальной статистики заболеваемости и причин смертности // Архив патологии. – 2016. – № 78 (1). – С. 32–35.

3. Поляков К.В., Гайфуллин Н.М., Акопян Ж.А., Мальков П.Г. Законодательные основы экспертизы качества медицинской помощи по случаям летальных исходов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – № 62 (2). – С. 95–102.

4. Лебедева А.М., Березников А.В., Берсенева Е.А. и др. Ошибки в диагностике как причины расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2022. – Т. 26. – № 1. – С. 88–95.

5. Максимов А.В., Клевно В.А. Многофакторный клинико-анатомический анализ летального исхода // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – № 26 (6). – С. 107–116.

6. Лебедева А.М., Березников А.В., Шкитин С.О., Макарец Н.В., Джулакян У.Л. Посмертный клинический диагноз: типовые ошибки в формулировке и их причины // Врач. – 2021. – № 10. – С. 42–46.

7. Лебедева А.М., Березников А.В., Берсенева Е.А., Шкитин С.О., Макарец Н.В. Методика сопоставления посмертного клинического и патологоанатомического диагнозов врачебной комиссией медицинской организации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 3. – С. 334–363. ■

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_66

СБОР ДАННЫХ ОБ ИНЦИДЕНТАХ В РАМКАХ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

МАХОВА О.А.,
к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения и медицинского права Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», *wishtal@mail.ru*

Тенденции развития рынка медицинских изделий обусловливают усиление внимания к безопасности их применения, сбор данных об инцидентах, поэтому целью исследования стали выявление основных тенденций нормативного регулирования проведения сбора данных об инцидентах в рамках мониторинга безопасности этих изделий, а также оценка показателей мониторинга в динамике.

Ключевые слова: медицинские изделия, мониторинг безопасности медицинских изделий, сбор данных об инцидентах, безопасность медицинской деятельности.

COLLECTING DATA ON INCIDENTS AS A PART OF MONITORING THE SAFETY OF MEDICAL DEVICES

Makhova O.

Trends in the development of the medical devices market are leading to increased attention to the safety of their use and incident data collection. Therefore, the purpose of the study was to identify the main trends in the legal regulation of incident data collection as a part of monitoring the safety of these products, as well as to evaluate monitoring indicators over time.

Key words: medical devices, monitoring the safety of medical devices, incident data collection, patient safety.

Введение

Рынок медицинских изделий (МИ) неуклонно растет. В Российской Федерации ежегодно регистрируются тысячи новых МИ [1]. При этом в последние годы для многих МИ в целях бесперебойного обеспечения системы здравоохранения процедура государственной регистрации упрощена [1]. В то же время только наличие в медицинских организациях новых современных МИ не гарантирует качество и безопасность медицинской деятельности. Применение новых и усовершенствованных МИ, помимо безусловной пользы, влечет риски наступления вреда жизни и здоровью граждан и медицинских работников при оказании медицинской помощи [2]. В этих условиях особое значение приобретает мониторинг безопасности МИ на пострегистрационном (пострыночном) этапе.

Мониторинг безопасности МИ проводится регуляторными органами всех развитых стран мира, в том числе Российской Федерации, и включает в себя сбор и анализ информации о неблагоприятных событиях (инцидентах), связанных с применением МИ.

В последнее десятилетие внимание к повышению безопасности при применении МИ, управлению рисками усилено [2].

Необходимым условием неповторения наступившего вреда здоровью пациента, связанного с применением МИ, при оказании аналогичных медицинских услуг другим лицам является своевременное поступление информации о неблагоприятных событиях в Росздравнадзор.

Цель исследования

Выявить основные тенденции нормативного регулирования проведения сбора данных об инцидентах в рамках мониторинга безопасности МИ, оценить показатели мониторинга в динамике.

Материалы и методы

Проанализированы основные международные и национальные нормативные акты, регулирующие проведение мониторинга безопасности МИ.

Изучены сведения Росздравнадзора о поступивших в 2016–2021 гг. от субъектов обращения МИ сообщениях об инцидентах, а также данных по безопасности МИ от производителей в рамках проведенного мониторинга.

Применялись методы системного и логического анализа, сравнения и описания.

Результаты и обсуждение

Выработку единых определений, стандартов в сфере обращения МИ на международном уровне осуществляет Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) во взаимодействии с Международным форумом по регулированию медицинских изделий (IMDRF; International Medical Device Regulators Forum), другими международными организациями.

Опубликованная в 2017 г. глобальная рамочная модель ВОЗ по регулированию МИ содержит определения основных понятий в сфере обращения МИ, подходы к регулированию, в том числе на пострегистрационном этапе жизненного цикла МИ[1]. В документе отмечено, что ускорение внедрения в клиническую практику безопасных и востребованных МИ должно сопровождаться повышением эффективности сбора и анализа информации от пользователей (медицинских работников, пациентов), медицинских организаций, в случае выявления дефектов (неисправностей) принятия необходимых мер для недопущения их повторения. Впоследствии ВОЗ издано «Руководство по пострегистрационному надзору за медицинскими изделиями, в том числе используемыми для диагностики *in vitro*»[2].

В руководстве под «пострегистрационным надзором» понимается комплекс мероприятий, проводимых производителями для сбора информации о применении МИ, анализа опыта их использования, а также для определения необходимости принятия мер, направленных на повышение безопасности (например, отзыв МИ, модификация МИ, дополнительные рекомендации в отношении использования и другие). Пострегистрационный надзор проводится в форме упреждающего (проактивного) мониторинга возможных проблем в процесс наблюдения за пользователями в ходе учебных мероприятий, проведения конференций и т.д. Однако решающее значение имеет «реактивный надзор», который заключается в анализе информации, получаемой в рамках «обратной связи» от потребителей. В первую очередь, это информация о неблагоприятных событиях от медицинских организаций. В то же время ВОЗ отмечается, что число лиц, самостоятельно использующих различные МИ в домашних условиях (например, устройства для мониторинга уровня глюкозы в крови, вентиляции легких), неуклонно растет, что требует их более активного вовлечения в пострегистрационный надзор.

В свою очередь, пострегистрационный надзор, осуществляемый производителями, в большинстве развитых стран тесно взаимосвязан с надзором за рынком, который осуществляется национальными регулирующими органами.

В соответствии со стратегией IMDRF[3], членом Руководящего комитета которого является Российская Федерация, необходимо совершенствование механизмов мониторинга безопасности МИ, в том числе:

- использование уникальных идентификаторов МИ (UDI) для эффективного сбора информации в рамках мониторинга безопасности;
- проработка терминов и кодов, используемых для сообщения о неблагоприятных событиях при применении МИ.

Ведущими экономическими блоками – такими, как Евразийский экономический союз (ЕАЭС), Европейский Союз (ЕС) – активно принимаются правила в сфере обращения МИ, осуществляется гармонизация требований законодательства государств-членов.

В рамках создания единого рынка МИ в границах ЕАЭС, куда входит и Российская Федерация, с 2012 г. Коллегией Евразийской экономической комиссии принят целый ряд правил и норм. Проведение мониторинга безопасности МИ, зарегистрированных в соответствии с актами, составляющими право ЕАЭС, и находящихся в обращении на территории России, регулируется Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2015 № 174 «Об утверждении Правил проведения мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий»[4]. Документом определено, что целями мониторинга являются обеспечение безопасности пользователей, сохранение и укрепление здоровья населения, повышение качества оказания медицинской помощи, выявление и предотвращение побочных действий и нежелательных реакций, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации МИ, неблагоприятных событий (инцидентов), обращения МИ, не соответствующих утверждаемым Евразийской экономической комиссией общим требованиям безопасности и эффективности МИ, требованиям к их маркировке и эксплуатационной документации на них. Даны определения целому ряду понятий – таким, как «неблагоприятное событие (инцидент)», «нежелательное событие», «серьезная угроза здоровью» и другим. Установлены принципы взаимодействия субъектов обращения МИ с уполномоченными органами государств – членов ЕАЭС, уполномоченных органов государств – членов ЕАЭС друг с другом в рамках мониторинга.

Для Российской Федерации в сфере обращения МИ характерно развитое регулирование, соответствие разработанным на международном уровне подходам, законодательству ЕАЭС, а также осуществление регуляторным органом (Росздравнадзором) мониторинга безопасности МИ.

Мониторинг включает в себя сбор и анализ информации о неблагоприятных событиях, связанных с МИ, находящихся в обращении на территории России, на всех этапах обращения МИ, выявленных как на территории России, так и других государств, принятие соответствующих решений[5].

В 2020–2021 гг. усовершенствованы механизмы мониторинга безопасности МИ, в первую очередь усилены роль и ответственность производителей. В соответствии с новым порядком мониторинга безопасности МИ существенно расширен список источников получения Росздравнадзором информации в рамках мониторинга (информационные системы в сфере здравоохранения, интернет-сайты зарубежных регуляторных органов в сфере обращения МИ, представляемые в обязательном порядке производителями результаты клинического мониторинга МИ класса потенциального риска применения 3, а также имплантируемых в организм человека МИ класса 2б и другие)[6].

Однако ключевую роль в эффективном проведении мониторинга безопасности МИ играет направление субъектами обращения МИ сообщений об инцидентах.

В соответствии с требованиями ст. 96 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» субъекты обращения МИ, в том числе медицинские организации, обязаны сообщать в Росздравнадзор обо всех неблагоприятных событиях[7] в течение двадцати рабочих дней со дня их выявления[8].

Сообщение о неблагоприятном событии может быть направлено в электронной форме через размещенную на официальном сайте Росздравнадзора в сети Интернет автоматизированную информационную систему или через соответствующее приложение для мобильных устройств, либо через федеральную государственную информационную систему «Единый портал государственных и муниципальных услуг (функций)» или (в случае невозможности использования сети Интернет) на бумажном носителе.

Одним из нововведений стало утверждение Росздравнадзором классификации неблагоприятных событий, связанных с обращением МИ[9].

В новом классификаторе выделены 24 вида неблагоприятных событий. Их можно объединить в следующие группы.

[1] Глобальная рамочная модель ВОЗ по регулированию МИ, в том числе медицинских изделий для диагностики *in vitro*. – [Электронный ресурс] – URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/352256?locale-attribute=ru&

[2] Руководство по пострегистрационному надзору за МИ, в том числе используемыми для диагностики *in vitro* [Guidance for post-market surveillance and market surveillance of medical devices, including in vitro diagnostics]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2021 г. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[3] IMDRF Strategic Plan 2021-2025. 25 September 2020. – [Электронный ресурс] – URL: http://www.imdrf.org/docs/imdrf/final/procedural/imdrf-proc-n39-strategic-plan-200925.pdf

[4] Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2015 № 174 «Об утверждении Правил проведения мониторинга безопасности, качества и эффективности медицинских изделий». – [Электронный ресурс] – URL: https://base.garant.ru/71296496/

[5] Приказ Минздрава России от 15.09.2020 № 980н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности медицинских изделий». – [Электронный ресурс] – URL: https://base.garant.ru/74848249/#block_1000

[6] Приказ Минздрава России от 15.09.2020 № 980н «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности медицинских изделий»: офиц. Текст [Электронный ресурс] – URL: https://base.garant.ru/74848249/#block_1000

[7] Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». – [Электронный ресурс] – URL: https://base.garant.ru/12191967/aa57c2128bfc4a5ccfe4faafe888d6af/

[8] Приказ Минздрава России от 19.10.2020 № 1113н «Об утверждении Порядка сообщения субъектами обращения медицинских изделий обо всех случаях выявления побочных действий, не указанных в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации медицинского изделия, о нежелательных реакциях при его применении, об особенностях взаимодействия медицинских изделий между собой, о фактах и об обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью граждан и медицинских работников при применении и эксплуатации медицинских изделий». – [Электронный ресурс] – URL: https://base.garant.ru/75011335/

[9] Приказ Росздравнадзора от 20.05.2021 № 4513 «Об утверждении классификации неблагоприятных событий, связанных с обращением медицинских изделий». – [Электронный ресурс] – URL: http://ivo.garant.ru/#%2Fdocument%2F400884307%2Fparagraph%2F59%3A4

Динамика количества поступающих сведений (ед.) в рамках мониторинга безопасности за 2016–2021 гг.

Период / Количество поступивших сведений	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.
Сообщения субъектов обращения МИ о неблагоприятных событиях	675	867	4171	2049	984	822
Уведомления производителей по безопасности МИ (новые данные о безопасности, добровольный отзыв МИ)	131	180	160	194	144	340

1. Отклонение от проектных параметров МИ, допущенное в процессе производства, изготовления, упаковки или доставки (в том числе по химическим характеристикам, надежности материалов, передаче данных, режиму рабочей температуры, наличию постороннего вещества на (в) МИ и др.).
2. Не соответствующие МИ маркировка, инструкция по применению и документация по обучению и техническому обслуживанию.
3. Неправильные установка, настройка МИ или его конфигураций.
4. Неправильное подключение МИ к системам обеспечения жидкостями, газами, электричеством или передачи данных, или неисправности функционирования этих систем.
5. Непредвиденное механическое или иное воздействие МИ на пациента.
6. Индивидуальная непереносимость МИ пациентом.
7. Нарушение калибровки МИ, влияющее на точность.
8. Сбой отправки или получения сигналов, или данных между внутренними компонентами МИ, неудовлетворительное качество передаваемого изображения, влияющее на работу МИ.
9. Негативное влияние программного кода или программного обеспечения на работу МИ.
10. Несоответствие окружающей среды условиям, предусмотренным технической документацией для эксплуатации или хранения МИ.
11. Несоответствие назначения и эксплуатационных характеристик МИ, рекомендованных производителем, возрасту, полу, весу, росту или иным показателям пациента.
12. Ошибки при обслуживании, эксплуатации медицинского изделия, нарушающие рекомендации изготовителя.

По данным Росздравнадзора, к основным проблемам безопасности МИ, которые послужили причиной неблагоприятных событий при оказании медицинской помощи в 2021 г. (из них в 14 случаях со смертельным исходом), относятся [3]:
- отлом частей МИ;
- аллергенность МИ;
- некорректное функционирование, технические неисправности, нарушение режима изготовления, целостности упаковки или режима хранения МИ;
- проблемы, связанные с функционированием программного обеспечения.

Анализ сведений Росздравнадзора [3, 4, 5] показывает, что за период 2016–2021 гг. почти в три раза увеличилось количество уведомлений производителей (уполномоченных представителей) о новых данных по безопасности МИ, добровольном их отзыве по результатам проведения мониторинга безопасности МИ, что свидетельствует об эффективности работы Росздравнадзора в данном направлении, а также увеличившейся активности производителей (см. табл.).

Указанные данные публикуются Росздравнадзором на официальном сайте и обязательны к исполнению всеми субъектами обращения МИ.

Вместе с тем, несмотря на незначительное (в целом) увеличение количества поступающих в Росздравнадзор сообщений субъектов обращения МИ с 675 ед. в 2016 г. до 822 в 2021 г., наблюдается снижение числа поступающих сообщений после резкого роста в 2018 г. в последующие 3 года (см. табл.).

Таким образом, на фоне увеличения за 6 лет активности проведения мониторинга безопасности, о чем свидетельствует рост количества публикуемых Росздравнадзором данных по его результатам, отмечается некоторое снижение количества поступающих сообщений об инцидентах в рамках «обратной связи» в последние 3 года, что не способствует предотвращению риска причинения вреда жизни и здоровья пациентам и медицинским работникам при применении МИ.

Заключение

Всё более активное применение МИ в здравоохранении требует усиления внимания к сбору и анализу данных по безопасности на пострегистрационном этапе с формированием эффективных механизмов мониторинга безопасности МИ.

На фоне роста за последние 6 лет числа уведомлений производителей о выявляемых данных, касающихся безопасности МИ, публикуемых Росздравнадзором, отмечается тенденция к снижению количества сообщений об инцидентах, связанных с применением МИ.

Вместе с тем получение «обратной связи» от пользователей (медицинских работников, пациентов), медицинских организаций является ключевым элементом для возможности принятия производителями мер, направленных на повышение безопасного применения МИ.

Организация руководителями медицинских организаций сбора и направления в Росздравнадзор сведений об инцидентах, связанных с МИ, контроль Росздравнадзора за выполнением субъектами обращения МИ обязанностей в рамках мониторинга МИ, проведение разъяснительной работы с медицинскими работниками и пациентами о необходимости сообщать о любых неблагоприятных событиях остаются ключевыми задачами в рамках повышения безопасности медицинской деятельности.

Литература

1. Косенок А. Росздравнадзор зарегистрировал более трех тысяч медизделий в 2022 году // Фармфестник. – [Электронный ресурс]. – URL: pharmvestnik.ru/content/news/Roszdravnadzor-zaregistriroval-bolee-trehtysyach-medizdelii-v-2022-godu.html

2. Altayyar S.S. Medical devices and patient safety. J Anal Pharm Res. 2016; 2(5): 00034. doi.org/10.15406/japlr.2016.02.00034

3. Итоговый доклад Росздравнадзора по результатам обобщения правоприменительной практики федерального государственного контроля (надзора) за обращением медицинских изделий (Приложение № 3 к приказу Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 25.02.2022 г. № 1372). – [Электронный ресурс]. – URL: roszdravnadzor.gov.ru/discussion1/control/prevention/doc21

4. Доклад об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан и об эффективности такого контроля (надзора) в 2019 году. – [Электронный ресурс]. – URL: roszdravnadzor.gov.ru/about/plans/documents/66146

5. Доклад об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан и об эффективности такого контроля (надзора) в 2020 году. – [Электронный ресурс]. – URL: roszdravnadzor.gov.ru/documents/71757

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_69

ЭКСПРЕССИЯ И ПРОДУКЦИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ У ЛИЦ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗВАННОГО *SARS COV-2*

АБРАМОВА Н.Д.,
младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», *and960911@gmail.com*

МЕРЕМЬЯНИНА Е.А.,
к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, *ekaterina@meremianina.ru*

СВИТИЧ О.А.,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, *svitichoa@yandex.ru*

Статья посвящена изучению экспрессии и продукции антимикробных пептидов (таких, как *HBD-2*, LL-37) на уровне слизистых оболочек верхних дыхательный путей у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, *SARS-CoV-2*, экспрессия генов, врожденный иммунитет, дефензины.

EXPRESSION AND PRODUCTION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES IN INDIVIDUALS WITH SEVERE DISEASE CAUSED BY *SARS COV-2*

Abramova N., Meremianina E., Svitich O.

The article deals with the study of the expression and production of antimicrobial peptides (*HBD-2*, LL-37) at upper airway mucous membranes in patients with severe COVID-19.

Key words: coronavirus disease, COVID-19, *SARS CoV-2*, gene expression, innate immunity, defensins.

Введение

Антимикробные пептиды (АМП) являются распространенными врожденными иммунными факторами в нейтрофилах и эпителиальных клетках, включая кишечные клетки Панета, они проявляют антимикробную и иммуномодулирующую активность. Устойчивость к патогенам растет беспрецедентными темпами, стала серьезной глобальной угрозой для общественного здравоохранения [1, 2], и оригинальные антимикробные механизмы АМП позволяют решить проблему повышения резистентности патогенных микроорганизмов к антибиотикам [3], а также активно исследуются и разрабатываются в качестве альтернативной терапии вирусных инфекций – таких, как коронавирусная болезнь (COVID-19).

Коронавирусы представляют собой зоонозные оболочечные положительные одноцепочечные РНК-вирусы, которые могут инфицировать животных и людей, вызывая респираторные, желудочно-кишечные, печеночные и неврологические заболевания [4]. Семейство коронавирусов подразделяется на четыре рода: *альфа, бета, гамма* и *дельта* [5]. Коронавирусы, инфицирующие людей, относятся к альфа- и бета-роду, среди которых возникли две крупные эпидемии: коронавирусы тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) [4] и ближневосточный респираторный синдром (MERS) [4].

Естественными резервуарными хозяевами, которые играют решающую роль в передаче коронавирусов, являются представители животного мира [6]. Недавняя вспышка коронавируса,

известная как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (*SARS-CoV-2*), или COVID-19, считается третьей задокументированной инфекцией, передающейся от животного человеку, и была объявлена пандемией Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [7]. Заболевание COVID-19 в настоящее время считается одной из самых опасных для жизни пандемических вирусных инфекций, свидетелем которых стало человечество за последние десятилетия. Вирусный геном *SARS-Cov-2* показал приблизительно 80% сходство с SARS-CoV. Однако он был почти на 95% идентичен семи консервативным доменам репликазы, что указывает на то, что оба вируса принадлежат к одному и тому же виду. Однако филогенетический анализ показал, что RaTG13 и спайковый ген (S) у летучих мышей являются наиболее близкими родственниками *SARS-CoV-2*, таким образом образуя отличную от других SARS-CoV-линию [8].

Базовое репродуктивное число инфекции, вызванной SARS CoV-2 (R 0), оценивается ВОЗ в 2,0–2,5, что указывает на более высокую скорость передачи инфекции, чем SARS-CoV. Количество подтвержденных случаев и смертей всё еще возрастает, и чтобы снизить уровень заражения, пока принимаются карантинные меры, что так или иначе влияет на мировую экономику. Соответственно, поиск противовирусного препарата является естественной и приоритетной задачей против инфекции COVID-19.

Механизмы противовирусных препаратов всё еще находятся в стадии изучения, и на сегодняшний день не подтверждено ни одно конкретное противовирусное лечение от заболевания COVID-19 [8].

АМП широко рассматриваются как многообещающее решение в борьбе с патогенными микроорганизмами [9]. Они являются важной частью почти всего биологического врожденного иммунитета и играют серьезную роль в сопротивлении вторжению чужеродных микроорганизмов [10]. С биохимической точки зрения АМП представляют собой полимеры пептидов с короткой последовательностью, содержащие от 10 до 100 аминокислот. Большинство АМП обычно имеют положительный суммарный заряд и амфифильную структуру, которая обеспечивает сильное взаимодействие с гидрофобными поверхностями и мембранами [2, 10], проявляя сильную активность широкого спектра против бактерий, грибков, вирусов и других микроорганизмов [1]

База данных АМП содержит более 3 000 антимикробных пептидов, среди которых – 189 АМП с противовирусной активностью. На сегодняшний день класс антимикробных пептидов широко рассматривается не только как многообещающее решение в борьбе с вредными микроорганизмами, но и как противовирусное средство [9]. Известно, что антимикробный эффект АМП действует либо на мембрану различных патогенных микроорганизмов, включая бактерии, грибки и вирусы, либо модулирует врожденный иммунный ответ у организмов. В зависимости от вида патогена АМП могут экспрессироваться либо конститутивно, либо индуцируемо. Противовирусная активность АМП проявляется в зависимости от их действия за счет адсорбции на поверхности вируса и процесса проникновения или непосредственного воздействия на вирусную оболочку [11]. Например, положительно заряженные остатки АМП позволяют им электростатически взаимодействовать с отрицательно заряженными молекулами клеточной поверхности – такими, как гепарансульфат.

Гепарансульфат состоит из молекул гликозаминогликанов, которые тесно связаны с прикреплением вируса [12]. Было доказано, что АМП, блокирующие гепарансульфат, должны снижать вирусную инфекцию [13]. Кроме того, противовирусный эффект АМП связан с их способностью ингибировать распространение вируса от клетки к клетке через плотные контакты (межклеточное распространение) или ингибировать образование синцитий [14]. Человеческие β-дефенсины продуцируются в основном эпителиальными клетками различных тканей слизистой оболочки, а также моноцитами, макрофагами, астроцитами и дендритными клетками [15]. Иммуногистохимические исследования показывают, что β-дефензины, в частности, *HBD-2*, конститутивно экспрессируется в слизистой оболочке полости рта здоровых людей, создавая барьер через эпителий.

Как было сказано ранее, большая часть человеческих бетта-дефензинов и кателицидинов экспрессируется по всему респираторному эпителию от полости рта до легких. Считается, что АМП играют очень важную роль в защите от респираторных инфекций [16, 17]. Например, известно, что измененная экспрессия *HBD-2* в респираторном эпителии связана с патогенезом нескольких респираторных заболеваний – таких, как астма, легочный фиброз, пневмония, туберкулез и ринит [18, 19]. Было показано, что *HBD-2* ингибирует инфекцию респираторно-синцитиального вируса человека (RSV), блокируя проникновение вируса посредством дестабилизации/дезинтеграции вирусной оболочки [17, 20, 21]. Недавние биофизические и биохимические исследования подтвердили, что *HBD-2* связывается с рецептором вируса SARS CoV-2 (а именно с RBD), а также предотвращает его дальнейшее связывание с ангиотензин превращающим ферментом 2-го типа. Можно предположить, что изучение молекулярных механизмов действия антимикробных пептидов в ответ на вирус SARS CoV-2 в дальнейшем позволит использовать природные АМП и их производные как эффективное терапевтическое средство от COVID-19.

Цель исследования

Изучение экспрессии и продукции АМП – таких, как *HBD-2*, LL-37, на уровне слизистых оболочек верхних дыхательный путей у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены 20 пациентов (n=20), переболевших тяжелой формой заболевания COVID-19. Контрольную группу составили 10 чел. (n=10) – условно здоровых пациентов, контактировавших с инфекцией SARS CoV-2, но без подтверждённого анализа на SARS CoV-2.

В работе был использован биоматериал в виде соскобов слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ВДП) (ротоглотка, носоглотка), а также отделяемое слизистой ротовой полости. Забор материала производился цитощеточкой типа D («Юнона», Россия) и транспортировался в лабораторию в пробирке на 1,5 мл в физиологическом растворе («Панеко», Россия) в закрытом пакете.

Критерии исключения из исследовательского протокола были следующими:

- сопутствующие и хронические заболевания (легочные: муковисцидоз, абсцесс легких, эмпиема плевры, активный туберкулез; внелегочные: застойная сердечная недостаточность, острая/ хроническая печеночная недостаточность, острая/хроническая почечная недостаточность (хроническая болезнь почек), злокачественные образования, иммунодефициты различной этиологии);
- наличие в анамнезе положительной реакции на антигены ВИЧ-инфекции *(Retroviridae; Orthoretrovirinae; Lentivirus; Human immunodeficiency virus), гепатитов В (Hepadnaviridae; Orthohepadnavirus; Hepatitis B virus) и С (Flaviviridae; Hepacivirus; Hepatitis C virus)*;
- наличие иных (подтвержденных лабораторными методами) острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний на момент включения в протокол;
- прохождение курса лечения иммунодепрессантами или иммуномодулирующими лекарственными средствами на протяжении 6 мес., предшествовавших исследованию;
- протекающая беременность или период лактации.

Всем пациентам с новой коронавирусной инфекцией проводили комплексное клиническое обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, пульсоксиметрию и лабораторные тесты на наличие РНК (антигена) SARS CoV-2. Исследование проводилось при информированном согласии больных.

Из полученного биоматериала выделяли РНК методом сорбции на селикагеле с использованием коммерческого набора «РИБОсорб» (Amplisense, Россия) в соответствии с протоколом проведения для данного набора. Проверка качества выделенной РНК для исследования экспрессии гена *HBD-2* осуществлялась с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000® (Thermo Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции и последующий ПЦР-РВ анализ проводили с помощью коммерческих наборов «Набор для обратной траскрипции ОТ-1», «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя SYBR Green I» (Синтол, Россия). Последовательность праймеров для гена *HBD-2* подбирали с помощью программы Vector NTI, анализируя последовательность интересующих генов, полученную из GenBank. Стандартизация результатов ПЦР-РВ проводилась по уровню экспрессии гена β-*актина*.

Иммуноферментный анализ проводили коммерческим набором CloudClone, kit for *HBD-2*, CAMP (LL-37) (CloudClone inc., США) в соответствии с протоколом анализа.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни с использованием программы GraphPad v.8.

Результаты и обсуждение

Поскольку слизистая ВДП является первой линией защиты на уровне слизистых оболочек, то основной контакт с вирусом, вызывающим COVID-19, происходит именно в ротовой полости.

В работе были получены следующие результаты показателей *HBD-2* на клетках эпителия, выстилающего ВДП.

Наблюдается тенденция (см. табл.) к увеличению экспрессии гена *HBD-2* в 4,7 раза в носоглотке у лиц с тяжелым течением COVID-19 в 1-й день заболевания и в 186 раз на 15-е сутки заболевания (относительно группы условно здоровых лиц). Что касается продукции *HBD-2* в носоглотке, то была выявлена тенденция к снижению уровня продукции *HBD-2* у лиц с тяжелым течением заболевания COVID-19 как на 1-е, так и на 15-е сутки от начала заболевания (относительно контрольной группы).

В ротоглотке у лиц с тяжелым течением инфекции, вызванной SARS CoV-2, наблюдается (см. табл.) тенденция к увеличению в 4,7 раза уровня экспрессии гена *HBD-2* на 1-е сутки от начала заболевания, по сравнению с контрольной группой. Однако на 15-е сутки уровень экспрессии в ротоглотке снижался в 0,5 раз у лиц с тяжелым течением заболевания относительно

Экспрессия и продукция АМП на уровне слизистых оболочек ротовой, носовой полостей у лиц с тяжелым течением COVID-19

ЭКСПРЕССИЯ HBD-2 У ЛИЦ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19			
Локация / Сутки	**1-е**	**15-е**	**-**
Ротоглотка	↑ в 4,7 раза	↓ в 0,5 раз	-
Носоглотка	↑ в 4,7 раза	↑ в 186 раз	-
ПРОДУКЦИЯ HBD-2 У ЛИЦ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19			
Локация / Сутки	**1-е**	**15-е**	**-**
Ротовая полость	↑ в 1,2 раза	↑ в 1,52 раза	-
Носовая полость	↓ в 1,4 раза	↓ в 1,5 раза	-
ПРОДУКЦИЯ LL-37 У ЛИЦ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19			
Локация / Сутки	**1-е**	**15-е**	**30-е**
Носовая полость	↓ в 1,48 раз	↓ в 1,12 раз	↑ в 2,39 раз
Ротовая полость	↑ в 1,49 раз	↓ в 1,32 раза	↓ в 1,22 раза

контрольной группы, что позволяет предположить, что уровень экспрессии по мере выздоровления возвращается на исходный уровень. Относительно продукции антимикробного пептида *HBD-2* в ротоглотке, то у лиц с тяжелым течением заболевания, вызванного вирусом SARS CoV-2, сохраняется повышенный уровень на протяжении протекания заболевания (относительно контрольной группы).

Также была выявлена тенденция к увеличению кателицидина LL-37 (см. табл.), ответственного за защиту ротовой полости от воздействия патогенов – как бактериальных, так и вирусных. Единственный человеческий кателицидин LL-37 постоянно экспрессируется на слизистых оболочках первой линии защиты (таких, как слизистая оболочка ротовой полости, буккального эпителия), он тоже индуцирует экспрессию IL-8 и является хемоатрактантом для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток, которые запускают воспалительный ответ [22]. Продукция LL-37 в ротовой полости у лиц с тяжелым течением заболевания COVID-19 имеет тенденцию увеличиваться в момент развития заболевания (относительно контрольной группы). Такое увеличение продукции LL-37 в начале заболевания может быть объяснено высокой аффинностью связывания аминокислотных остатков LL-37 с аминоксилотными остатками RBD SARS CoV-2, тем самым инактивируя действие вирусных частиц [23] .

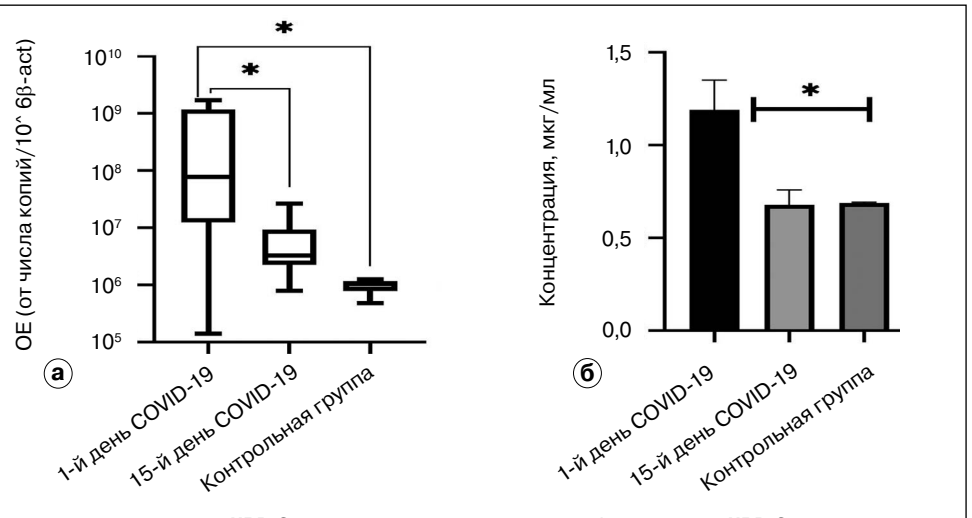
Продукция кателицидина в носовой полости, к сожалению, не дала достоверных результатов, однако авторами выявлена тенденция к увеличению продукции LL-37 в носовой полости на 30-е сутки от начала развития заболевания COVID-19 (относительно группы здоровых лиц).

Экспрессия гена *HBD-2* на уровне слизистой оболочки ротовой полости достоверно увеличивается в 73,7 раза на 1-й день заболевания COVID-19 относительно контрольной группы. Однако на 15-е сутки от момента заболевания COVID-19 экспрессия человеческого β-дефензина достоверно снижается в 24 раза относительно 1-го дня, но уровень экспрессии все равно остается выше, чем в контрольной группе. Такая гиперэкспрессия гена *HBD-2* на уровне слизистых оболочек верхних дыхательный путей в 1-е сутки от начала заболевания может свидетельствовать об активации протективного действия *HBD-2* в отношении вируса SARS CoV-2. Противовирусные эффекты *HBD-2* могут быть связаны с прямым воздействием на репликацию вируса или опосредованно с помощью активации противовирусного ответа. Помимо этого, было описано, что различные провоспалительные цитокины участвуют в увеличении экспрессии *HBD-2* [17]. Увеличение экспрессии *HBD-2* на уровне слизистых оболочек ротоглотки, носоглотки, а также ротовой полости может указывать на то, что *HBD-2* связывается с компонентами вируса SARS CoV-2, предотвращая тем самым вирусную инвазию. L. Zhang, S. Ghosh et al. показали, что на биохимическом и биофизическом уровнях *HBD-2* связывается с участком SARS CoV-2-RBD, предотвращая его связывание с клетками, экспрессирующими АПФ2 [17].

Продукция *HBD-2* (см. рис.) на уровне слизистой оболочки ротовой полости тоже показала достоверное увеличение продукции *HBD-2* в 1,7 и 1,76 раз, соответственно, у лиц с тяжелым течением заболевания COVID-19 на 1-е и 15-е сутки от начала заболевания (относительно контрольной группы).

Заключение

Экспрессия человеческого противомикробного пептида *HBD-2* в клетках слизистых оболочек, выстилающих первую линию защиту от вируса SARS CoV-2, увеличивается в 1-е сутки от начала заболевания. Помимо гиперэкспрессии, происходит и гиперпродукция белков АМП, участвующих в защите клеток



Экспрессия и продукция *HBD-2* в отделяемом слюнных желез: а) экспрессия *HBD-2* на уровне слизистой оболочки ротовой полости; по оси абсцисс – время и группы; по оси ординат – относительные единицы от числа копий β-актина; б) продукция *HBD-2* на уровне слизистой оболочки ротовой полости; по оси абсцисс – время и группы; по оси ординат – концентрация, мкг/мл. Примечание: * – p≤0,05 по тесту Манна – Уитни.

ВДП, в 1-е сутки от начала заболевания, что в целом способствует снижению вирусной нагрузки на организм и элиминации вирусных частиц. Таким образом, можно полагать, что препараты на основе противомикробных пептидов будут проективными в отношении вируса SARS CoV-2, однако авторы считают, что в ходе такой сильной врожденной иммунологической реакции происходит истощение запасов организма и необходима поддерживающая терапия для предотвращения развития постковидного состояния.

Авторы благодарят сотрудников кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России: академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой А.Г. Чучалина, д.м.н., профессора, профессора кафедры И.А. Баранову, а также сотрудников ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» за содействие в подготовке материала.

Литература

1. Van Eijk M., Boerefijn S., Cen L., Rosa M., Morren M.J.H. et al. Cathelicidin-inspired antimicrobial peptides as novel antifungal compounds. Medical Mycology. 2020; 58 (8): 1073–1084. doi: 10.1093/mmy/myaa014

2. Moretta A., Scieuzo C., Petrone A.M., Salvia R., Manniello M.D. et al. Antimicrobial Peptides: A New Hope in Biomedical and Pharmaceutical Fields. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2021; V. 11. Antimicrobial Peptides. P. 668632. doi: 10.3389/fcimb.2021.668632

3. Mahlapuu M., Björn C., Ekblom J. Antimicrobial peptides as therapeutic agents: opportunities and challenges. Critical Reviews in Biotechnology. 2020; 40 (7): 978–992. doi: 10.1080/07388551.2020.1796576

4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

5. Yang D., Leibowitz J.L. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. Virus Research. 2015; 206: 120–133. doi: 10.1016/j.virusres.2015.02.025

6. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. The New England Journal of Medicine. 2020; 382 (8): 760–762. doi: 10.1056/NEJMe2001126

7. The Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nature Microbiology. 2020; 5 (4): 536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z

8. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 579 (7798): 270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7

9. Wang G., Li X., Wang Z. APD3: the antimicrobial peptide database as a tool for research and education. Nucleic Acids Research. 2016; 44 (D1): D1087-1093. doi: 10.1093/nar/gkv1278

10. Zhang K., Li X., Yu C., Wang Y. Promising Therapeutic Strategies Against Microbial Biofilm Challenges. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020; 10: 359. doi: 10.3389/fcimb.2020.00359

11. Belaid A., Aouni M., Khelifa R., Trabelsi A., Jemmali M., Hani K. In vitro antiviral activity of dermaseptins against herpes simplex virus type 1. Journal of Medical Virology. 2002; 66 (2): 229–234. doi: 10.1002/jmv.2134

12. Brief overview on cellular virus receptors. PubMed. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11885946/

13. WuDunn D., Spear P.G. Initial interaction of herpes simplex virus with cells is binding to heparan sulfate. Journal of Virology. 1989; 63 (1): 52–58. doi: 10.1128/JVI.63.1.52-58.1989

14. Peptide antimicrobial agents. PubMed. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16847082/

15. Yang D., Chertov O., Bykovskaia S.N., Chen Q., Buffo M.J. et al. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. Science (New York, N.Y.). 1999; 286 (5439): 525–528. doi: 10.1126/science.286.5439.525

16. Diamond G., Beckloff N., Weinberg A., Kisich K.O. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. Current Pharmaceutical Design. 2009; 15 (21): 2377–2392. doi: 10.2174/138161209788682325

17. Zhang L., Ghosh S.K., Basavarajappa S.C., Muller-Greven J., Penfield J. et al. Molecular dynamics simulations and functional studies reveal that HBD-2 binds SARS-CoV-2 spike RBD and blocks viral entry into ACE2 expressing cells. bioRxiv. 2021; 425621. doi.org/10.1101/2021.01.07.425621

18. Ooi C.Y., Pang T., Leach S.T., Katz T., Day A.S., Jaffe A. Fecal Human β-Defensin 2 in Children with Cystic Fibrosis: Is There a Diminished Intestinal Innate Immune Response? Digestive Diseases and Sciences. 2015; 60 (10): 2946–2952. doi: 10.1007/s10620-015-3842-2

19. Semple F., Dorin J.R. β-Defensins: multifunctional modulators of infection, inflammation and more? Journal of Innate Immunity. 2012; 4 (4): 337–348. doi: 10.1159/000336619

20. Ghorbani M., Brooks B.R., Klauda J.B. Critical Sequence Hotspots for Binding of Novel Coronavirus to Angiotensin Converter Enzyme as Evaluated by Molecular Simulations. The Journal of Physical Chemistry. 2020; 124 (45): 10034–10047. doi: 10.1021/acs.jpcb.0c05994

21. Kim J., Yang Y.L., Jang S.-H., Jang Y.-S. Human β-defensin 2 plays a regulatory role in innate antiviral immunity and is capable of potentiating the induction of antigen-specific immunity.Virology Journal. 2018; 15 (1): 124. doi: 10.1186/s12985-018-1035-2

22. Неустроев г.В., Чикина Н.А. О синдроме токсичности при соматических и стоматологических заболеваниях // Российская стоматология. – 2015. – № 1. – С. 62–63. – [Электронный ресурс]. – URL: https: // www.mediasphera.ru/issues/rossijskaya-stomatologiya/2015/3/downloads/ru/292072-64062015031

23. Lokhande K.B., Banerjee T., Swamy K.V., Ghosh P., Deshpande M. An in silico scientific basis for LL-37 as a therapeutic for Covid-19. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics. 2022; 90 (5): 1029–1043. doi: 10.1002/prot.26198

Doi: 10.52341/20738080_2023_127_6_74

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗРЫВА СЕЛЕЗЕНКИ: СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЙ АСПЕКТ

АЛЕКСАНДРОВА Л.Г., к.м.н., доцент, и.о. заведующего кафедрой судебной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, *lilya-aleksandrova@yandex.ru*

АНИСИМОВ А.А., ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, старший преподаватель кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», *aa_anisimov@bk.ru*

ЛАТФУЛЛИНА Р.Р., аспирант кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, *latfullina1997@mail.ru*

ЗУБРИЦКИЙ В.Ф., академик РАМТН, д.м.н., профессор, главный хирург МВД России, заведующий кафедрой хирургии повреждений с курсом военно-полевой хирургии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный врач Чеченской Республики, полковник вн. службы, *zubvlad2009@yandex.ru*

Любое повреждение внутреннего органа и, в частности, селезенки имеет особенности, которые иногда значительно затрудняют врачу – судебно-медицинскому эксперту задачу определения срока давности образования травмы. В данной работе описывается конкретный случай преодоления сложностей при определении давности разрыва в удаленной селезенке в условиях ограниченности информации и морфологического материала, и целью настоящего исследования стала демонстрация возможности определения срока давности разрыва в удаленной селезенке в этих условиях.

Ключевые слова: судебно-гистологические исследования, двухэтапный разрыв селезенки, давность травмы, гистохимические методы исследования, гемосидерофаги.

CLINICAL CASE OF SPLEEN RUPTURE: FORENSIC ASPECT

Alexandrova L., Anisimov A., Latfullina R., Zubritskiy V.

Any injury to an internal organ, including the spleen, has specifics that sometimes make it much more difficult for a medical examiner to detect the duration of the injury. The article describes the case of overcoming difficulties in detecting the duration of a rupture in a removed spleen in conditions of limited information and morphological material. The purpose of this study was to demonstrate the possibility of detecting the duration of a rupture in a removed spleen under these conditions.

Key words: forensic histological examinations, two-stage spleen rupture, duration of injury, histochemical tests, hemosiderophages.

Введение

Одним из самых востребованных ответов, ожидаемых от судебно-медицинского эксперта судебно-гистологического отделения, является вопрос о давности происхождения травмы. Несмотря на давнюю историю проблемы, каждый конкретный случай повреждений, особенно внутреннего органа, имеет свои особенности, затрудняющие получение ответа на данный вопрос. В практике врачей – судебно-медицинских экспертов повреждения такого органа, как селезенка, встречаются как при исследовании трупов, так и при судебно-медицинской экспертизе (СМЭ) живых лиц [1, 2]. Описывают и спонтанные разрывы селезенки [3, 4]. В то же время травма живота с разрывом селезенки как отдельного объекта СМЭ встречается достаточно редко [5, 6].

Значительный вклад в решение вопроса о давности травмы вносят гистологические методы исследования. Основанием для суждения является выявление наличия и интенсивности проявлений комплекса воспалительных и регенеративных признаков, обнаружение и оценка количества и состояния микро- и макрофагов, гемосидерина, фибрина, грануляционной ткани из фибробластов, молодой соединительной ткани, новообразования сосудов и пр. Исследования проводятся с использованием базовой окраски гематоксилин-эозином, а также с использованием гистохимических окрасок.

В настоящее время в практику врачей – судебно-медицинских экспертов всё шире входят иммуно-гистохимические методы исследования, однако на момент описываемого случая эти методы еще не использовались в практической судебной медицине. Поэтому целью данного исследования стала демонстрация возможности определения срока давности разрыва в удаленной селезенке при ограниченности анамнеза, предоперационных данных специальных методов диагностики и морфологического материала.

Клинический случай

Пациентка 38 лет была госпитализирована по экстренным показаниям в хирургическое отделение ГКБ с жалобами на выраженную общую слабость, боли в левом подреберье при ходьбе и изменении положения тела в лежачем положении. Из анамнеза, со слов больной, установлено, что около трех недель назад до госпитализации она была избита мужем и получила закрытую травму живота.

При физикальном осмотре: кожные покровы и слизистые бледные, пульс слабого наполнения 100 ударов в мин., артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, слева аускультативно ослаблено, хрипов нет. При пальпации живота – выраженная боль в левом подреберье, там же положительные симптомы раздражения брюшины. Перистальтика ослаблена. Клинический анализ крови свидетельствовал о наличии потгеморагической анемии средней степени тяжести.

На рентгенограме грудной клетки: высокое стояние левого купола диафрагмы. При УЗИ живота – признаки наличия жидкостных скоплений по левому боковому каналу и в левом поддиафрагмальном пространстве.

Больная была направлена в операционную. Под местной анестезией в типичной точке, на 2 см ниже пупка по средней линии, выполнена троакарная пункция передней брюшной стенки живота. После удаления стилета по каналу троакара из брюшной полости отмечено активное поступление свежей крови. Клиническая ситуация расценена как гемоперитонеум из-за разрыва селезенки.

Было принято решение выполнить экстренное оперативное вмешательство, направленное на остановку продолжающегося внутрибрюшного кровотечения. Установлен предоперационный диагноз: «закрытая травма живота; двухмоментный разрыв селезенки; продолжающееся внутрибрюшное кровотечение; гиповолемический шок».

Пациентке был применен эндотрахеальный наркоз. Выполнена верхнесрединная лапаротомия. В свободной брюшной полости было обнаружено до 1 л свежей крови и сгустков. Утильным аспиратором из брюшной полости было собрано для реинфузии 700 мл крови. Брюшная полость осушена.

В ходе ревизии органов брюшной полости в воротах селезенки выявлен линейный разрыв паренхимы селезенки, из которого после удаления покрывающего его тромба отмечено активное поступление крови. Попытки хирургического гемостаза прошиванием зоны разрыва узловыми швами и укрыванием пластинами тахокомба оказались неэффективными. Было принято решение выполнить спленэктомию с раздельной перевязкой артерии и вены. Кровотечение удалось остановить. Отмечен стойкий гемостаз. В дальнейшем – благоприятное течение послеоперационного периода. Швы с лапаротомной раны сняты через 9 суток. Заживление – первичным натяжением.

Случай был расценен как полное совпадение предварительного и окончательного диагнозов.

После выписки из стационара пациентка обратилась в правоохранительные органы, обвинив своего сожителя в нанесении ударов по животу. Удаленная селезенка поступила в патологоанатомическое отделение, где ее исследовали. Однако к моменту доставки биоматериала на судебно-гистологическое исследование удаленный орган был уже утилизирован. По этой причине в распоряжении судебно-медицинских экспертов имелось только краткое описание повреждения в истории болезни, сделанное оперировавшим хирургом, и столь же краткое макроскопическое описание патологоанатома: *«...размеры..., линейный разрыв с неровными краями вблизи ворот селезенки...»*.

Вместе с документами было доставлено два парафиновых гистоблока с фрагментами селезенки, взятыми из области разрыва, которые и поступили на исследование в судебно-гистологическое отделение.

Гистологические препараты селезенки, помимо окраски гематоксилин-эозином, были окрашены по Перлс и по Ван-Гизону. В представленных на исследование препаратах был обнаружен дефект капсулы и прилежащей малоизмененной пульпы, полость которого была заполнена полиформными, полихромными, слитно расположенными эритроцитами, среди которых обнаруживались редкие сомнительные элементы, напоминающие нити сетчатого фибрина. В скудном материале не удалось выявить отчетливых изменений со стороны сосудов микрогемоциркуляции и единичных мякотных тяжей. Окраской по Перлс были выявлены многочисленные гемосидерофаги в пульпе селезенки. Кроме того, единичные гемосидерофаги и немногочисленные гранулы внеклеточного гемосидерина были выявлены в толще капсулы селезенки и в толще мякотных тяжей. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону выявила тонкие тяжи молодой соединительной ткани, отходящей от капсулы селезенки. Учитывая наличие непредсказуемого влияния ряда многих факторов на организм пострадавшей и малый объем находок в ходе исследования, заключение о давности травмы ограничилось лишь указанием возможной минимальной границы давности возникновения выявленного разрыва селезенки: в пределах гистологических препаратов, представленных на исследование, обнаружены признаки повреждения селезенки с реактивными изменениями в стадии резорбции и организации.

Сложности диагностики давности повреждений внутренних органов связаны с многофакторностью условий, оказывающих влияние на развитие реактивных изменений в области травмы (время, место, область, глубина, объем травмы, тканевая и органная специфичность, индивидуальные особенности организма, наличие осложнений посттравматического периода и пр.). Поэтому установление давности образования повреждений внутренних органов вообще и селезенки в частности носит ориентировочный характер: с той или иной степенью приближенности к истинному времени травмы [7, 8]. В отношении селезенки это еще дополняется ролью органа в процессах кроветворения, которое объясняет присутствие гемосидерофагов в норме в пульпе органа [9, 10]. Последнее обстоятельство объясняет значимость не столько факта выявления гемосидерина среди гистологических находок, сколько локализации его за пределами собственно пульпы. Поэтому о возможности травмы органа не в день профузного кровотечения, а значительно раньше свидетельствовало обнаружение внутри- и внеклеточного гемосидерина именно в толще капсулы и мякотных тяжей селезенки. Выявление молодой соединительной ткани при окраске пикрофуксином стало еще одной находкой, подтвердившей подозрение, что повреждение органа имеет многодневную давность.

Особенности строения селезенки создают условия, в которых орган с разрушениями паренхимы под сохранившейся эластичной капсулой какое-то время после травмы сохраняет свою внешнюю целостность. Разрыв ретикулярной ткани селезенки происходит при меньших усилиях, чем ее стромы, что указывает на большие прочностные характеристики последней. Этот факт объясняет образование, в том числе и подкапсульных кровоизлияний [11]. Контузии органа и небольшие разрывы могут в некоторых случаях закрыться сгустком крови, со временем сформировав рубец. Однако травмы с более значительными размерами поражения со временем значительно растягивают капсулу селезенки, в результате чего увеличение внутрибрюшного давления, например, вследствие подъема тяжести или иного физического напряжения, приводит ко второму этапу повреждения в виде разрыва капсулы.

Второй этап разрыва селезенки сопровождается профузным внутрибрюшным кровотечением, существенно превосходя по объему наблюдаемые кровотечения при одномоментных разрывах, произошедших непосредственно в момент травмы. Такой разрыв селезенки может произойти в период от 2 до 30 суток после травмы, что создает сложности для установления давности повреждения. В структуре закрытых травм живота повреждения селезенки отличаются высокой частотой и составляют до 50% травм всех органов этой области, чаще встречаясь при сочетанной травме, чем изолированно [12, 13].

Исследование судмедэкспертом-гистологом аутопсийного материала позволяет высказаться о давности образования повреждений во внутренних органах, ориентируясь преимущественно на реактивные изменения в мягких тканях, взятых с поврежденных участков. Однако такая возможность отсутствует при исследовании биоматериала поврежденных внутренних органов, удаленных в результате оперативных вмешательств.

В современных условиях диагностическому поиску, возможно, помогло бы применение маркеров, используемых в иммуно-гистохимических методах исследования в зависимости от стадии реактивных изменений в области травмы [14, 15, 16]. Но в данном клиническом случае основная трудность в исследовании была связана с малым количеством информации и морфологического материала для проведения полноценного исследования. Имела место и небрежность в ведении медицинской документации, в которой не было подробного описания макроскопических изменений органа, и описание повреждения было тоже очень скудным. Все эти сложности могли бы компенсироваться предоставлением из архива патологоанатомического отделения удаленного органа, но к моменту производства судебно-гистологической экспертизы, как известно, не было и его.

Выводы

Приведенный клинический случай подтверждает возможность диагностики давности возникновения травмы в случае двухэтапного разрыва селезенки даже обычными гистохимическими методами изучения биологического материала. В диагностическом поиске существенную помощь оказала бы полнота описания обнаруженных повреждений в соответствии с правилами оформления медицинской документации.

Данный случай также демонстрирует значимость и целесообразность исследования операционного материала, удаленного при проведении хирургических манипуляций, для решения вопроса о давности происхождения травмы. Однако важной деталью такого порядка в отношении объектов, обладающих потенциальной необходимостью изучения в рамках судебного расследования, является не только определение исследуемых объектов, но и соблюдение условий и длительности их хранения в соответствующих структурных подразделениях судебно-экспертных учреждений. Кроме того, существенное значение при установлении механизма и сроков повреждения селезенки имеет тщательно собранный и правильно интерпретированный анамнез, данные физикального, лабораторного и инструментального предоперационного обследований.

Литература

1. Левандровская И.А., Карандашев А.А. Морфологическая оценка разрыва селезенки для определения количества травмирующих воздействий (случай из практики) // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 2019. – № 18. – С. 117–120.

2. Левандровская И.А., Леонов С.В., Пинчук П.В. Состояние вопроса и перспективы изучения отсроченных повреждений селезенки // Медицинская экспертиза и право. – 2013. – № 4. – С. 7–9.

3. Пинчук П.В., Левандровская И.А. К вопросу о прочностных характеристиках ткани селезенки // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 2017. – № 16. – С. 66–71.

4. Сапожникова М.А. Морфология закрытой травмы груди и живота. – М.: Медицина, 1988. – 160 с.

5. Шульга И.П., Бадяев В.В. Экспертная оценка повреждений селезенки по данным медицинских документов // Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы. – Хабаровск, 2016. – № 15. – С. 168–171.

6. Соседко Ю.И., Колкутин В.В., Федулова М.В., Бурмистрова Н.В., Русакова Т.И. Судебно-медицинская экспертиза повреждений селезенки при травме тупыми твердыми предметами / Под общ. ред. проф. В. В. Колкутина. – М.: Медицина, 2010. – 128 с.

7. Ершова Н.В. Соседко Ю.И. Судебно-медицинская диагностика подкапсульных повреждений селезенки // Актуальные проблемы судебной медицины: к совещанию главных суд.-мед. экспертов России, нач. бюро суд.-мед. экспертизы и зав. каф. высших мед. учебных заведений и к 70-летию РЦ суд.-мед. экспертизы. – М., 2003. – С. 182–183.

8. Мяделец О.Д., Грушин В.Н., Соболевская И.С., Кичигина Т.Н. Гистофизиология вторичных органов иммунной системы. Учебно-методическое пособие. – Витебск: ВГМУ, 2013. – 45 с.

9. Соседко Ю.И. Диагностика основных видов травматического воздействия при травме органов живота тупыми предметами. – Ижевск, 2001. – 230 с.

10. Карандашев А.А., Русакова Т.И. Возможности судебно-медицинской экспертизы по выявлению условий возникновения повреждений селезенки и давности образования. – М.: Медпрактика-М, 2004. – 49 с.

11. Вильк А.П., Галанкина И.Е., Абакумов М.М. Клинико-морфологическая характеристика повреждений селезенки при одно- и двухмоментном разрыве // Хирургия. – 2012. – № 9 – С. 32–37.

12. Смоляр А.Н. Закрытая травма живота. Повреждения селезенки. Ч. 2 // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 2. – С. 4–10.

13. О дифференцировке повреждений селезенки по давности их образования // Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – № 4. – С. 37–38.

14. Чернова М.В. Патоморфология и судебно-медицинская оценка изменений селезенки при определении давности ее повреждений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2005. – 23 с.

15. Гареев Р.Н., Фаязов Р.Р., Ярмухаметов И.М., Халиков А.А. Сочетанная травма живота // Креативная хирургия и онкология. – 2013. – № 1–2. – С. 52–57.

16. Новоселов В.П., Савченко С.В., Чернова М.В. Возможности иммуно-гистохимического исследования при определении давности образования двухмоментных разрывов селезенки // Материалы VI Всероссийского съезда судебных медиков «Перспективы развития и совершенствования судебно-медицинской науки и практики» (посвященные 30-летию Всероссийского общества судебных медиков). – М., Тюмень: ИЦ «Академия», 2005. – С. 209–210. ■

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ в 2023 году

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

Таримов К.О., Безруков С.Г., Безруков Г.С., Кухаренко А.Г. Влияние постковидного синдрома на частоту развития послеоперационных осложнений в челюстно-лицевой хирургии ..... **№ 2**

Имшенецкая Н.И., Лежнев Д.А., Топольницкий О.З., Егорова Е.А. Вариантная рентген-анатомия нижней челюсти у пациентов с краниофациальной микросомией ..... **№ 4**

Кулаков А.А., Багненко А.С., Брайловская Т.В., Ведяева А.П., Калинина Ю.В. Кадровое обеспечение трехуровневой модели системы управления оказанием медицинской помощи пациентам с заболеваниями и повреждениями челюстно-лицевой области ..... **№ 5**

Салиева З.С., Лукьяненко А.В., Безруков С.Г., Заитова З.Ю., Мороз В.Р. Результаты цитологической оценки эффективности лечения больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями в челюстно-лицевой области с применением сорбционно-аппликационной терапии ..... **№ 5**

Вишнёва Н.В., Жмайло М.А., Яременко А.И., Ланина А.Н., Маслов Л.Б. Применение компьютерного инжиниринга при планировании минимально инвазивного быстрого расширения верхней челюсти у взрослых пациентов ..... **№ 6**

3.1.7. Стоматология

Марцева О.В., Уйранова И.Ю., Крайнова Н.В., Самсоненко В.А., Софьичева Ю.А. Оптимизация лечения гиперестезии зубов с применением лазеротерапии ..... **№ 4**

3.1.8. Травматология и ортопедия

Загородний Н.В., Панин М.А., Ивашкин А.Н., Бойко А.В., Петросян А.С. Синовит тазобедренного сустава при остеонекрозе головки бедренной кости – предиктор неэффективности декомпрессии очага некроза и необходимости его тотального эндопротезирования ..... **№ 1**

Керимов А.А., Нелин Н.И., Переходов С.Н., Фоминых Е.М., Ивашкин А.Н. Актуальные подходы к хирургической обработке огнестрельных травм конечностей ..... **№ 3**

Меркулов М.В., Кузнецов В.Д. Возможности лечения внутрисуставных переломов и переломо-вывихов пальцев кисти в остром и отдаленном периодах травмы (Краткое сообщение) ..... **№ 3**

Загородний Н.В., Сампиев М.Т., Лысенко И.С., Чемурзиева Х.М. Применение сохраняющих рост позвоночника спинальных систем в хирургическом лечении пациентов с деформациями позвоночника ..... **№ 4**

Голубев И.О., Меркулов М.В., Кузнецов В.Д., Бушуев О.М., Кутепов И.А. Хирургическое лечение внутрисуставных переломов и переломо-вывихов пальцев кисти и их последствий ..... **№ 4**

Загородний Н.В., Сампиев М.Т., Лысенко И.С., Чемурзиева Х.М. Вариант лечения подросткового идиопатического сколиоза тяжелой степени с применением двухэтапной хирургической техники ..... **№ 5**

Абдрахманов Р.Р., Ивашкин А.Н., Фоминых Е.М., Гянджалиев Р.А., Абакиров М.Д. Функциональные результаты комплексного хирургического лечения пациентов с открытыми переломами голени с применением живого эквивалента кожи ..... **№ 6**

Огаркова В.Л., Панков И.О. Результаты консервативного лечения переломов дистального отдела костей голени ..... **№ 6**

3.1.9. Хирургия

Зубрицкий В.Ф., Звольская Н.М., Розберг Е.П. Разработка эндопротеза для открытого стентирования протока поджелудочной железы при лечении больных с осложненными формами хронического панкреатита (Краткое сообщение) ..... **№ 1**

Зубрицкий В.Ф., Ведров О.В., Левчук А.Л., Ходырев С.А. Влияние гистологической формы рака молочной железы на тактику реконструктивного хирургического вмешательства после радикальной мастэктомии ..... **№ 2**

Закарян Н.В., Молохоев Е.Б., Ардашев В.Н., Бояринцев В.В. Эффективность эндоваскулярных вмешательств при кардиоэмболическом инсульте (на базе Клинической больницы № 1 Управления делами Президента России) ..... **№ 2**

Зубрицкий В.Ф., Звольская Н.М., Розберг Е.П. Методология выбора устройства для стентирования панкреатического протока при осложненном течении хронического панкреатита ..... **№ 3**

Бузынин В.И., Пыко А.А., Слепнёва С.В., Пыко М.Е., Зубрицкий В.Ф. Особенности дифференциальной диагностики синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания ..... **№ 3**

Дибиров М.Д., Шиманко А.И., Гардашов Н.Т.о., Звольская Н.М., Зубрицкий В.Ф. Выбор метода детоксикации при панкреонекрозе, перитоните и сепсисе ..... **№ 5**

Зачиняев Г.В., Левчук А.Л. Исследование гормонов стресса в периоперационном периоде у пациентов с желчнокаменной болезнью с позиции аллостатической нагрузки ..... **№ 6**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Федорова А.А. Мышечная слабость в отделении реанимации и интенсивной терапии: о чем необходимо помнить ..... **№ 1**

Кутепов Д.Е., Федорова А.А., Пасечник И.Н. Рабдомиолиз, ассоциированный с сепсисом: этиопатогенез, диагностика, лечение **№ 4**

Крылов С.В., Пасечник И.Н. Программа ускоренного восстановления в ортопедии суставов нижних конечностей ..... **№ 5**

3.1.13. Урология и андрология

Даренков С.П., Пронкин Е.А., Новиков В.В. En-bloc трансуретральная резекция при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря ..... **№ 2**

Геворкян А.Р., Даренков С.П. Малоинвазивные урологические вмешательства в условиях поликлиники ..... **№ 3**

Чуркин Д.В., Малинин Ю.Ю., Фролова С.Ю., Ичитовкина Е.Г. Урологические проявления психологического дистресса у женщин-военнослужащих ..... **№ 3**

Чехонацкий И.А., Лоран О.Б., Серегин И.В., Серегин А.А. Сравнение результатов биполярной трансуретральной резекции простаты и позадилонной аденомэктомии при доброкачественной гиперплазии предстательной железы от 70 до 100 см^3 ..... **№ 4**

Саркисян А.Д., Шаповаленко Т.В., Даренков С.П., Агамов З.Х. Актуальность пенильной реабилитации пациентов после радикальной простатэктомии и цистэктомии в стационаре частно-государственного партнерства ..... **№ 5**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Шамов С.А., Клячин А.И., Деменко Е.Г., Лактаева А.А. Распространенность и мотивация курения у школьников старших классов ..... **№ 1**

Абрамов А.В., Абрамов В.А., Абрамова Е.А., Ичитовкина Е.Г. Влияние мотивации на уровень боевого травматического стресса у сотрудников органов внутренних дел России, принимающих участие в специальной военной операции ..... **№ 4**

Смирнова Н.Н., Соловьев А.Г., Ичитовкина Е.Г., Абрамов А.В. Дифференцированная модель формирования толерантности к профессиональному стрессу у сотрудников полиции ..... **№ 6**

3.1.18. Внутренние болезни

Осадчук М.А., Хударова А.А. Экспрессия мотилина и сосудистого эндотелиального фактора роста в слизистой оболочке антрального отдела желудка у больных с НПВП-гастропатией **№ 1**

Митрохин Н.Н., Ховрин Д.В., Осадчук М.А., Гуляев П.В., Митрохина О.И. Диагностический поиск причины лихорадки неясного генеза в практике амбулаторного врача ..... **№ 2**

Пронин А.Г., Сивохина Н.Ю. Корригированный индекс градиента давления на клапане легочной артерии у больных тромбоэмболией легочной артерии ..... **№ 2**

Бакулин И.Г., Расмагина И.А., Деев Р.В., Машевский Г.А., Шелякина Н.М. Анализ гистологических изображений биоптатов слизистой толстой кишки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника при помощи искусственной нейронной сети ..... **№ 3**

Миронова Е.Д., Осадчук М.А., Балашов Д.В., Семина Е.В., Коньков А.В. Роль депрессивного расстройства личности в развитии дивертикулярной болезни толстой кишки ..... **№ 4**

Ефимова О.В., Акилин К.А., Платонова Г.А., Власова Н.П., Русских А.В. Актуальные аспекты цилиндроклеточной метаплазии пищевода на примере клинических наблюдений ..... **№ 4**

(Внутренние болезни. Хирургия) **Варавин Н.А., Салухов В.В., Гаврилов Е.К.** Венозные тромбоэмболические осложнения у раненых: дизайн проспективного исследования «ОПРАВА» ..... **№ 4**

Медведев Ю.В., Бакулин И.Г., Конькова Л.А. Клинический портрет пациента с хроническим заболеванием печени ..... **№ 5**

Вьюн О.Г., Иванова Ю.В., Щербинина Т.В. Сочетание атипичного течения болезни Крона с компрессионным стенозом чревного ствола ..... **№ 5**

Макоева Л.Д., Фомина К.А., Махнач Г.К., Аппилогова Н.В., Данилин А.Г. Клинические проявления системной склеродермии. Роль и место легочных поражений (Случай из практики) ..... **№ 6**

3.1.19. Эндокринология

Зеленина Т.А., Земляной А.Б., Салухов В.В., Исмаилов Д.Д. Сахарный диабет и инфекционные заболевания ..... **№ 1**

Чернавский С.В., Артюшкевич О.В., Золотухин Н.Н. Факторы риска и прогнозирование амиодарониндуцированного тиреотоксикоза у больных ишемической болезнью сердца ..... **№ 3**

Бектемирова Л.Г., Мкртумян А.М., Баева Т.А., Дичева Д.Т., Коньков А.В. Метаболический синдром: от диагностики – к лечению ..... **№ 4**

Ромашевский Б.В., Салухов В.В., Максим О.В., Шарыпова Т.Г., Золотухин Н.Н. Особенности периоперационного ведения пациентов, получающих постоянную терапию глюкокортикоидами ..... **№ 6**

3.1.20. Кардиология

Ардашев В.Н., Закарян Н.В., Молохоев Е.Б., Журавлев С.В. Кардиоваскулярные предикторы осложнений атеротромботического инсульта после тромбэкстракций ..... **№ 1**

Арабидзе Г.Г., Булгаков М.С., Павловская Е.А., Правдивцева Е.В., Полякова О.В. Значимость выявлений нарушения ритма в различных возрастных группах без подтвержденной ишемической болезни сердца при суточном холтеровском мониторировании ..... **№ 3**

Белая О.Л., Рыжков И.М., Коваленко Е.В., Маркова Л.И., Дударова М.М. Прогностическая роль биомаркера растворимого ST2 в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и перенесенным COVID-19 ..... **№ 3**

Белая О.Л., Оранжереева В.Н., Коваленко Е.В., Фатеев С.С., Маркова Л.И. Биомаркеры миокардиальной и почечной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом и хронической болезнью почек ..... **№ 4**

3.1.22. Инфекционные болезни

Чернов В.С., Патлусов Е.П., Козлов К.В., Патлусова В.В. Взаимосвязь клинико-лабораторных показателей с тяжестью течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у военнослужащих и сотрудников Росгвардии Уральского региона ..... **№ 6**

3.1.23. Дерматовенерология

Перевалова Е.Г., Ламоткин И.А. Особенности эпидемиологии, систематизации и клиники розацеа ..... **№ 1**

Андронова Н.В., Землякова С.С., Жуковский Р.О., Лосева О.К., Гладько В.В. Сифилитическая инфекция, группы крови системы АВ0 и опухоли (Часть I) ..... **№ 2**

Ламоткин И.А., Тарасенко Г.Н., Корабельников Д.И., Ламоткин А.И., Тарасенко Ю.Г. Диагностика диспластических невусов по клиническим, дерматоскопическим и гистологическим признакам ..... **№ 3**

Андронова Н.В., Землякова С.С., Жуковский Р.О., Лосева О.К., Гладько В.В. Сифилитическая инфекция, группы крови системы АВ0 и В-лимфомы (Часть II) ..... **№ 3**

Соколова Т.В., Голицына М.В., Малярчук А.П. Сочетание трех дерматозов, инициированных условно-патогенными представителями микробиоценоза кожи человека ..... **№ 5**

Аляви С.Ф. Оксид азота как маркер воспаления при псориазе ..... **№ 5**

3.1.25. Лучевая диагностика

Егорова Е.А., Магомедова З.М., Кушнир К.В. Диагностика осложнений повреждений почек и мочеточников в различные периоды травматической болезни ..... **№ 4**

Чевычелов С.В., Арефьева Т.А., Николаева Г.К., Обельчак И.С, Процык Е.Н. Ультразвуковая диагностика повреждений периферических нервов при боевой травме ..... **№ 4**

Жарикова М.В., Таланова А.В., Михеев Н.Н. Сравнительная оценка стресс-эхокардиографии с аденозинтрифосфатом и чреспищеводной электростимуляцией предсердий, а также с аденозинтрифосфатом и атропином в диагностике ишемической болезни сердца ..... **№ 5**

Ализада Э.Э., Брюханов В.А., Ларина О.М., Коробкин А.С., Серова Н.С. Лучевая диагностика редкого случая крупной хондростеатомы пирамиды левой височной кости и левых отделов ската ..... **№ 6**

Чеботарева Ю.Ю., Карпова Е.И., Привалова Е.Г., Андреев С.В., Зверев С.А. Взаимодействие различных дермальных наполнителей на основе гиалуроновой кислоты с бовгиалуронидазой азоксимером *in vitro* и *in vivo* ..... **№ 6**

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Гайдукова Т.Ю., Куликов А.Г., Львова Н.В. Применение тонкослойных грязевых аппликаций в реабилитации пациентов после операций на позвоночнике ..... **№ 1**

Золотухин Н.Н., Яковлев М.Ю. Оценка эффективности медицинской реабилитации сотрудников МВД после острого коронарного синдрома (Краткое сообщение) ..... **№ 1**

Голубев М.В., Турова Е.А., Щикота А.М., Погонченкова И.В., Филиппов М.С. Влияние комплексной немедикаментозной реабилитации на психологическое состояние медицинских работников, перенесших COVID-19 ..... **№ 2**

Золотухин Н.Н., Яковлев М.Ю. Показатели гомеостаза крови у пенсионеров МВД, перенесших острый коронарный синдром ..... **№ 2**

Бучнов А.Д., Матвиенко В.В., Шкляева П.А., Оникиенко А.П. Факторы риска развития дизартрии у детей дошкольного возраста и их взаимосвязь с показателями остеопатического статуса ..... **№ 3**

Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Тагирова Д.И., Черепанов И.А. Немедикаментозная коррекция постковидного синдрома: возможности применения газов ..... **№ 5**

Куликов А.Г., Гайдукова Т.Ю., Скворцова А.В. Микродискэктомия: эффективность реабилитации с использованием природных и преформированных физических факторов ..... **№ 6**

3.2.3. Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения, медико-социальная экспертиза

(Юбилей) **Губань В.И., Юсупов И.Е.** Три четверти века – на страже здоровья. Главному военному клиническому госпиталю войск национальной гвардии Российской Федерации – 75 лет! ..... **№ 1**

Решетников В.А., Касимовская Н.А. Перспективы регулирования кадровых ресурсов здравоохранения на основе технологий управления профессиональной траекторией будущих медицинских работников на этапах становления в профессии ..... **№ 1**

Кульнев С.В., Крайнюков П.Е., Толстошеев В.Н., Лемешкин Р.Н., Шамрей В.К. Организация охраны здоровья военнослужащих при отражении современных угроз безопасности Российской Федерации ..... **№ 1**

Григорьев В.В, Сорокина Е.В. Первый в мировой практике диффузионный молекулярно-сорбционный способ газовой дезинфекции и стерилизации замкнутых пространств перекисью водорода ..... **№ 1**

(Актуально) **Абрамов А.В., Ганишев А.В.** Опыт проведения военно-врачебной экспертизы в условиях вооруженного конфликта ..... **№ 2**

Шкитин С.О., Березников А.В., Берсенева Е.А., Мендель С.А., Ефимов М.Д. Методика прогнозирования неблагоприятного исхода острого инфаркта миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца ..... **№ 2**

Смольянинов С.В., Костенко И.И., Харина Н.В., Кулакова А.А. Оценка эффективности медико-психологической реабилитации сотрудников органов внутренних дел Воронежской области различных возрастных групп ..... **№ 2**

Дежурный Л.И., Неудахин Г.В., Котов М.Ю. Укладка для оказания первой помощи сотрудниками Госавтоинспекции, пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях ..... **№ 2**

Ловчикова И.А., Чернов А.В., Кулакова А.А., Боев Д.Е. Опыт внедрения модульной системы обучения первой помощи с использованием контекстных методик ..... **№ 2**

Кутейников В.Ю., Абольян Л.В., Котенко О.Н. Организация лекарственной терапии анемии у пациентов с хронической болезнью почек 5-й стадии на гемодиализе (Аналитический обзор) ..... **№ 2**

Шаповалова М.А., Абдуллаева А.С., Эжаев А.В., Абрамова Д.А. Анализ репродуктивного поведения и отношения к своему здоровью женского населения Чеченской Республики ..... **№ 2**

Иванов Н.М., Скрицкая О.Ю., Киршина Е.Ю., Дмитрикова Т.Л., Шугушева З.А. Современные тренды развития нейросетевых технологий и перспективы их использования для диспансерного наблюдения за сотрудниками органов внутренних дел с хроническими заболеваниями ..... **№ 3**

Таирова Р.Т., Берсенева Е.А., Мендель С.А., Маев Э.З. Актуальность реализации алгоритмов автоматизированной проверки медицинской документации по результатам анализа качества оказания медицинской помощи ..... **№ 3**

Коршевер Н.Г., Ахминеева А.Х., Журавлёв В.К., Дорфман Ю.Р., Роюк В.В. Пандемия COVID-19 и взаимодействие секторов, заинтересованных в охране здоровья военнослужащих ..... **№ 3**

Игольницын М.Р., Трегубов В.Н., Ичитовкина Е.Г. Динамика выявления лиц, склонных к употреблению психоактивных веществ, среди кандидатов на службу в органы внутренних дел и на учебу в образовательные организации МВД России ..... **№ 3**

Шаповалова М.А., Дерябина Н.Н., Бабеева Н.И., Перепечкин А.Н., Абрамова Д.А. Управление рисками в профилактике неинфекционных заболеваний ..... **№ 4**

Роюк В.В. Профилактика коронавирусной инфекции: воздействие заинтересованных секторов на детерминанты здоровья ..... **№ 5**

Шкитин С.О., Зубрицкий В.Ф., Мендель С.А., Березников А.В., Берсенева Е.А. Методика прогнозирования неблагоприятных исходов хронического панкреатита (с учетом экспертиз ОМС) ..... **№ 5**

Игольницын М.Р., Трегубов В.Н. Направления совершенствования деятельности центров психофизиологической диагностики органов внутренних дел России ..... **№ 5**

Стромилова А.А., Амелин А.Ю., Макарчук В.Л. Опыт Медико-санитарной части МВД России по Белгородской области в проведении вакцинации личного состава как основы профилактики инфекционных заболеваний в системе ведомственного здравоохранения ..... **№ 5**

Шаповалова М.А., Дерябина Н.Н. Роль цифровизации в повышении доступности и качества оказания медицинских услуг (Краткое сообщение) ..... **№ 5**

Шостак П.Г., Рубанова О.И., Лаврентьев А.В., Пепеляев Е.Г., Рамазанова А.Г. Сравнительная характеристика структуры злокачественных новообразований у сотрудников органов внутренних дел отдельных регионов Российской Федерации ..... **№ 6**

Березников А.В., Михайлов Д.Ю., Лебедева А.М., Шкитин С.О., Ефимов М.Д. Посмертный диагноз: типовые нарушения, рекомендации по формулировке ..... **№ 6**

Махова О.А. Сбор данных об инцидентах в рамках мониторинга безопасности медицинских изделий ..... **№ 6**

3.2.7. Аллергология и иммунология

Сорокина Е.В., Калиниченко Е.О. Дендритные клетки кожи (Краткое сообщение) ..... **№ 2**

Свитич О.А., Олисова О.Ю., Потапова М.Б., Поддубиков А.В., Крюкова Н.О. Генетические особенности стафилококков кожи в норме и при атопическом дерматите ..... **№ 3**

Крюкова Н.О., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А., Чучалин А.Г. Фагоцитарная активность лейкоцитов слизистых дыхательных путей и крови в постковидном периоде ..... **№ 4**

Абрамова Н.Д., Меремьянина Е.А., Свитич О.А. Экспрессия и продукция антимикробных пептидов у лиц с тяжелым течением заболевания, вызванного SARS CoV-2 ..... **№ 6**

3.3.5. Судебная медицина

Спиридонов В.А., Анисимов А.А. Судебно-экспертный центр Следственного комитета Российской Федерации – новый субъект в отечественной системе судебно-медицинской деятельности ..... **№ 1**

Грицкевич О.Ю., Кадочников Д.С. О квалифицирующих признаках вреда, причиненного здоровью в случаях острых кишечных инфекций ..... **№ 2**

Квачева Ю.Е., Ковалев А.В. Порядок проведения патологоанатомического и судебно-медицинского исследований тел умерших с инкорпорированными при жизни радиоактивными материалами медицинского назначения ..... **№ 4**

Тучик Е.С. Дефиниция комплексной судебно-медицинской экспертизы по «врачебным делам» ..... **№ 5**

Александрова Л.Г., Анисимов А.А., Латфуллина Р.Р., Зубрицкий В.Ф. Клинический случай разрыва селезенки: судебно-медицинский аспект ..... **№ 6**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Химочко Т.Г., Пензина Т.Н., Кудрикова Л.Е. Состав фенольных соединений тимьяна Маршалла, произрастающего на территории Алтайского края, их сравнительная оценка в экстракционных препаратах ..... **№ 1**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор
ОРЛОВ Игорь Викторович.

Научный редактор, председатель редколлегии
ЗУБРИЦКИЙ Владислав Феликсович – д.м.н., профессор.

Заместитель главного редактора
ИЧИТОВКИНА Елена Геннадьевна – д.м.н., доцент.

Заместитель главного редактора
КОНЬКОВ Александр Викторович – д.м.н., профессор.

Члены коллегии:

Комиссия по научной специальности 3.1.2. (Челюстно-лицевая хирургия):

БЕЗРУКОВ Сергей Григорьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и ЧЛХ Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Заслуженный деятель науки и техники Украины, Заслуженный врач Республики Крым;

ГРЕБНЕВ Геннадий Александрович – д.м.н., профессор, гл. стоматолог, гл. челюстно-лицевой хирург Минобороны России, зав. кафедрой и клиникой ЧЛХ и хирургической стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке;

ЛУКЬЯНЕНКО Александр Владимирович – д.м.н., профессор, нач. отделения ЧЛХ (стоматологического) ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», профессор кафедры стоматологии и ЧЛХ Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы в отставке;

ЯРЕМЕНКО Андрей Ильич – д.м.н., профессор, президент Стоматологической ассоциации России, вице-президент Всероссийского общества специалистов в области ЧЛХ, проректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, зав. кафедрой стоматологии хирургической и ЧЛХ.

Комиссия по научной специальности 3.1.8. (Травматология и ортопедия):

ЗАГОРОДНИЙ Николай Васильевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. отделением эндопротезирования № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, зав. кафедрой травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач Российской Федерации;

ИВАШКИН Александр Николаевич – д.м.н., профессор, зав. травматологическим отделением ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова ДЗ г. Москвы», профессор кафедры хирургии повреждений с курсом ВПХ Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», профессор кафедры травматологии и ортопедии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», полковник мед. службы в запасе;

ПАНКОВ Игорь Олегович – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», зав. кафедрой травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Комиссия по научной специальности 3.1.9. (Хирургия):

АНИСИМОВ Андрей Юрьевич – д.м.н., профессор, гл. внештатный хирург и трансплантолог Минздрава Республики Татарстан, хирург Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Татарстан», зав. кафедрой неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный врач Республики Татарстан;

БАРИНОВ Виктор Евгеньевич – д.м.н., доцент, зав. 2-м хирургическим отделением ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента России, профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России;

ГРИВЕНКО Сергей Геннадьевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургии № 2 Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»;

ЗЕМЛЯНОЙ Александр Борисович – д.м.н., профессор, врач-хирург ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», профессор кафедры хирургии повреждений с курсом ВПХ Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)»;

ЗУБРИЦКИЙ Владислав Феликсович – д.м.н., профессор, гл. хирург МВД России, зав. кафедрой хирургии повреждений с курсом ВПХ Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный врач Чеченской Республики, полковник вн. службы;

КОВАЛЁВ Александр Сергеевич – к.м.н., ведущий врач-хирург ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь ВНГ Российской Федерации», доцент кафедры хирургии повреждений с курсом ВПХ Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы;

ЛЕВЧУК Александр Львович – д.м.н., профессор, советник по хирургии дирекции ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры хирургии с курсом хирургической эндокринологии ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке.

Комиссия по научной специальности 3.1.12. (Анестезиология и реаниматология):

КУТЕПОВ Дмитрий Евгеньевич – д.м.н., доцент, зав. отделением экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента России, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России;

ПАСЕЧНИК Игорь Николаевич – д.м.н., профессор, гл. внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Главного медицинского управления УД Президента России, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России;

СМЕЛАЯ Тамара Валерьевна – д.м.н., доцент, нач. ЦИТАР ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь ВНГ Российской Федерации», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы.

Комиссия по научной специальности 3.1.13. (Урология и андрология):

ДАРЕНКОВ Сергей Петрович – д.м.н., профессор, гл. внештатный специалист по урологии Главного медицинского управления УД Президента России, рук. Центра урологии ФГБУ «Клиническая больница» УД Президента России, зав. кафедрой урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России;

МЕЛЬНИК Константин Петрович – д.м.н., доцент, нач. Центра урологии ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», профессор кафедры урологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы в отставке;

САЛЬНИКОВА Светлана Валерьевна – к.м.н., зав. урологическим отделением ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента России, доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России;

СЕРЕГИН Александр Васильевич – д.м.н., профессор, зав. урологическим отделением ГБУЗ г. Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина ДЗ г. Москвы, профессор кафедры урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный врач города Москвы.

Комиссия по научной специальности 3.1.17. (Психиатрия и наркология)

АБРАМОВ Алексей Владимирович – д.м.н., нач. ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Донецкой Народной Республике», профессор кафедры психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России, полковник вн. службы;

ИЧИТОВКИНА Елена Геннадьевна – д.м.н., доцент, врач-психотерапевт ФКУЗ «Центральная поликлиника № 2 МВД России», полковник вн. службы в отставке;

СОЛОВЬЕВ Андрей Горгоньевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации;

ШАМОВ Сергей Александрович – д.м.н., профессор, зав. учебной частью кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии факультета ДПО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации;

ШАМРЕЙ Владислав Казимирович – д.м.н., профессор, гл. психиатр Минобороны России, зав. кафедрой психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке.

Комиссия по научной специальности 3.1.18. (Внутренние болезни):

БАКУЛИН Игорь Геннадьевич – д.м.н., профессор, декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в запасе;

ГОДИЛО-ГОДЛЕВСКИЙ Виктор Анатольевич – д.м.н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, полковник вн. службы в отставке;

ЗАЙЦЕВ Андрей Алексеевич – д.м.н., профессор, гл. пульмонолог Минобороны России, гл. пульмонолог ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, зав. кафедрой пульмонологии с курсом аллергологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)»;

КОНЬКОВ Александр Викторович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы в отставке;

ОСАДЧУК Михаил Алексеевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации.

Комиссия по научной специальности 3.1.19. (Эндокринология):

ДРУК Инна Викторовна – д.м.н., доцент, врач-эндокринолог, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;

МКРТУМЯН Ашот Мусаелович – д.м.н., профессор, рук. отдела эндокринных и метаболических нарушений ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова ДЗ г. Москвы», зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации;

САЛУХОВ Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, нештатный гл. эндокринолог Минобороны России, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России, нач. 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, полковник мед. службы;

ЧЕРНАВСКИЙ Сергей Вячеславович – д.м.н., доцент, зав. отделением эндокринологии ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, зав. кафедрой эндокринологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации.

Комиссия по научной специальности 3.1.20. (Кардиология):

АРАБИДЗЕ Григорий Гурамович – д.м.н., зав. кафедрой терапии и подростковой медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

АРДАШЕВ Вячеслав Николаевич – д.м.н., профессор, научный рук. по терапии ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента России, профессор кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, Заслуженный врач Российской Федерации, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке;

МАРКОВА Людмила Ивановна – д.м.н., доцент, зам. декана лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии № 2.

Комиссия по научной специальности 3.1.23. (Дерматовенерология):

ГЛАДЬКО Виктор Владимирович – д.м.н., профессор, дир. Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», зав. кафедрой кожных и венерических болезней с курсом косметологии, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке;

КРУГЛОВА Лариса Сергеевна – д.м.н., профессор, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии;

ЛАМОТКИН Игорь Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кожно-венерологическим отделением ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке;

СОКОЛОВА Татьяна Вениаминовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)»;

СОРОКИНА Екатерина Вячеславовна – д.м.н., зав. лабораторией механизмов регуляции иммунитета, вед. научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства».

Комиссия по научной специальности 3.1.25. (Лучевая диагностика):

ЕГОРОВА Елена Алексеевна – д.м.н., профессор, профессор кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России;

МИХЕЕВ Николай Николаевич – д.м.н., врач функциональной диагностики ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», доцент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы в отставке;

ОБЕЛЬЧАК Игорь Семенович – д.м.н., врач Центра лучевой диагностики ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь ВНГ Российской Федерации», зав. кафедрой лучевых методов диагностики и лечения Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в запасе;

СЕРОВА Наталья Сергеевна – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, врач-рентгенолог УКБ № 1, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России.

Комиссия по научной специальности 3.1.33. (Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия):

ЗОЛОТУХИН Николай Николаевич – к.м.н., доцент, гл. врач-терапевт ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России», доцент кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник вн. службы;

КУЛИКОВ Александр Геннадьевич – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник отдела медицинской реабилитации ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ г. Москвы»;

ТУРОВА Елена Арнольдовна – д.м.н., профессор, зам. дир. ГАУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗ г. Москвы», профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России;

ЮДИН Владимир Егорович – д.м.н., профессор, гл. специалист Минобороны России по медицинской реабилитации, нач. филиала № 2 ФГБУ «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Минобороны России, зав. кафедрой медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицины Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке.

Комиссия по научной специальности 3.2.3. (Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения):

БЕРСЕНЕВА Евгения Александровна – д.м.н., профессор, научн. рук. ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора, зав. кафедрой организации здравоохранения и управления качеством ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»;

ДЕЖУРНЫЙ Леонид Игоревич – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, профессор кафедры медицинской статистики и цифрового здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

КУДРИНА Валентина Григорьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой медицинской статистики и цифрового здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации;

МАЕВ Эдуард Зиновьевич – д.м.н., профессор, зам. дир. Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», зав. кафедрой организации здравоохранения и госсанэпидслужбы с курсом судебно-медицинской экспертизы, Заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы в отставке;

МЕНДЕЛЬ Сергей Александрович – д.м.н., нач. Клинического госпиталя ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по г. Москве», полковник вн. службы;

РЕШЕТНИКОВ Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения имени Н.А. Семашко ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации, генерал-майор мед. службы в запасе.

Комиссия по научной специальности 3.2.7. (Аллергология и иммунология):

АХМАТОВА Нэлли Кимовна – д.м.н., научный консультант лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»;

КОСТИНОВ Михаил Петрович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Заслуженный деятель науки Российской Федерации;

СВИТИЧ Оксана Анатольевна – член-корр. РАН, д.м.н., профессор РАН, дир. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени академика А.А. Воробьева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России.

Комиссия по научной специальности 3.3.5. (Судебная медицина):

ВЛАДИМИРОВ Владимир Юрьевич – д.ю.н., профессор, профессор кафедры управления органами расследования преступлений ФГКОУ ВО «Академия управления МВД России», профессор кафедры судебной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Заслуженный юрист Российской Федерации, генерал-лейтенант полиции в отставке;

КОВАЛЁВ Андрей Валентинович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой судебной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, вице-президент Ассоциации судебно-медицинских экспертов, Межрегионального танаторадиологического общества, эксперт МАГАТЭ;

МАКАРОВ Игорь Юрьевич – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, гл. внештатный специалист по СМЭ Минздрава России, гл. внештатный консультант по СМЭ Главного медицинского управления УД Президента России;

ТУЧИК Евгений Савельевич – д.м.н., профессор, гл. внештатный специалист-эксперт по СМЭ Росздравнадзора, зав. организационно-методическим отделом ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, профессор кафедры судебной медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Заслуженный врач Российской Федерации.

СОВЕТ УЧРЕДИТЕЛЕЙ ЖУРНАЛА

ГУБАНЬ Виктор Иванович – начальник ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации»;

ГУБИН Александр Вадимович – директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России;

ЖЕБРОВСКИЙ Александр Леонидович – начальник ФКУ «Объединенная редакция МВД России»;

ЛЫСЕНКО Константин Иванович – начальник ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России».