

ВЕСТНИК

новых медицинских технологий

*JOURNAL OF NEW MEDICAL
TECHNOLOGIES*

№ 2

*Я направлю
режим больных
им на пользу,
сообразно моим
силам и
разумению,
воздерживаясь от
причинения
какого-либо вреда
или
несправедливости.*

Гиппократ

16+

ISSN 1609-2163



9 771609 216000 >

Июнь, 2024

June, 2024



К статье авторов: А.Г. Терехов, Т.А. Панкрушева, М.С. Чекмарева, Е.С. Мишина, А.И. Зайцев, А.Д. Борзенков, А.Д. Токмаков, А.Ю. Григорьян. «Оценка эффективности комбинации бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина в местном лечении кожных ран в условиях ишемии (экспериментальное исследование)» (С. 10–13)

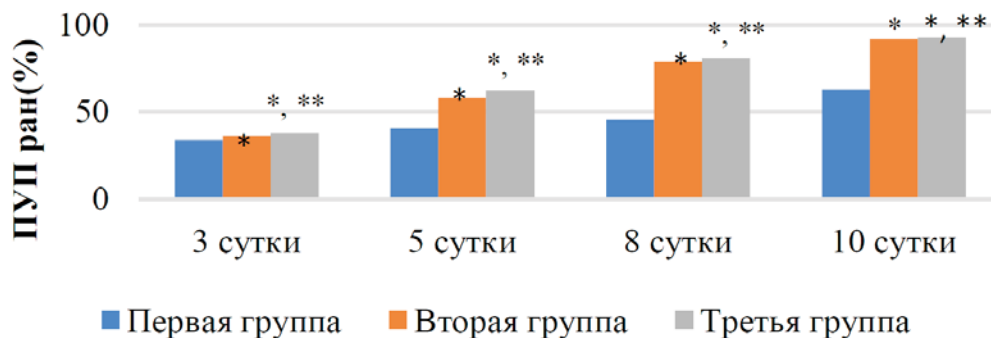


Рис. 1. Динамика ПУП ран(%)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сопоставлении первой группы исследования со второй и третьей группами; ** – $p < 0,05$ при сопоставлении второй группы исследования с третьей группой

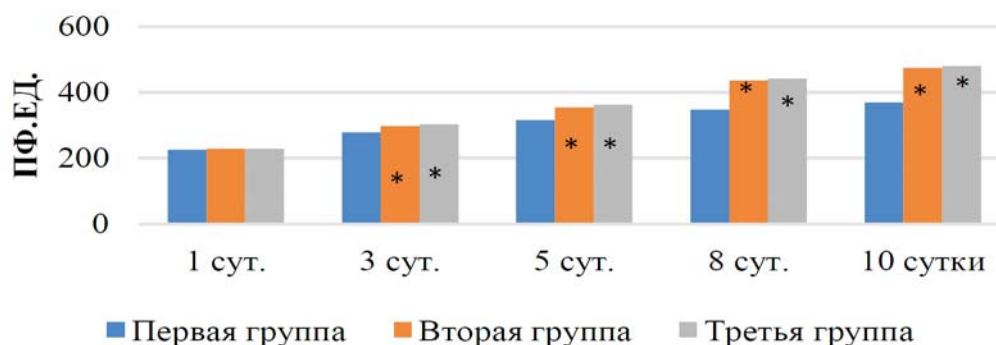


Рис. 2. Динамика ЛДФ ран, (нф.ед.)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сопоставлении первой группы исследования со второй и третьей группами; ** – $p < 0,05$ при сопоставлении второй группы исследования с третьей группой

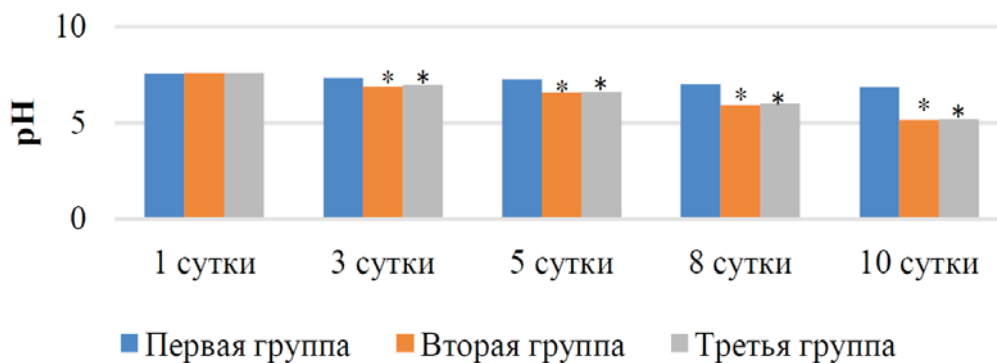


Рис. 3. Динамика показателя рН ран

Примечание: * – $p < 0,05$ при сопоставлении первой группы исследования со второй и третьей группами; ** – $p < 0,05$ при сопоставлении второй группы исследования с третьей группой

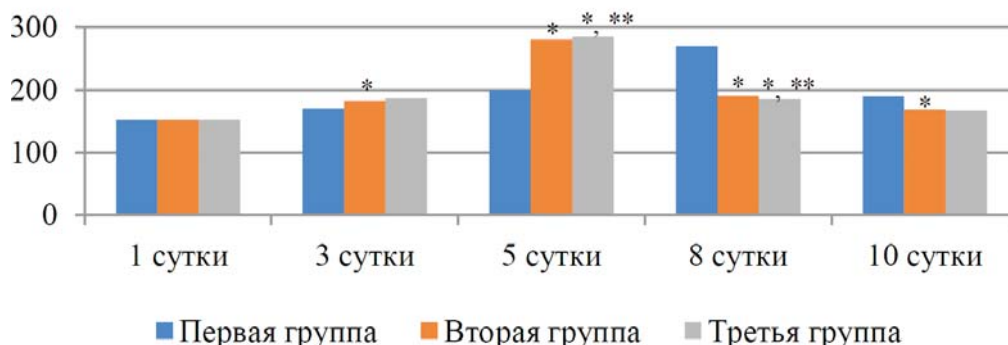


Рис. 4. Динамика концентрации щелочной фосфатазы в венозной крови (ед/л)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сопоставлении первой группы исследования со второй и третьей группами; ** – $p < 0,05$ при сопоставлении второй группы исследования с третьей группой

DOI 10.24412/1609-2163

ВЕСТНИК НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

© 2024

Индекс 72895
Объединенного
Каталога
«Пресса России»

Том 31, № 2, 2024

**Периодический
теоретический и
научно-практический
журнал**

Постановлением № 227 Правительства РФ от 20 апреля 2006 г. журнал включен в число изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований (докторских и кандидатских) по медицинским и биологическим наукам. Журнал включен в новую редакцию Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ от 27.05.2024 г. п. 604. Журнал представлен в РИНЦ (E-Library, Россия): двухлетний импакт-фактор 2022 – 1,453; Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников 2022 – 1,871, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (США), Semantic Scholar и Научной электронной библиотеке «КиберЛенинка».

Журнал основан в июле 1994 года в г. Туле.

Выходит 4 раза в год

(Реестровая запись ПИ № ФС77-76897 от 11 октября 2019 г., зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций)

УЧРЕДИТЕЛИ ЖУРНАЛА:

ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ТРОО «Академии медико-технических наук».

НАУЧНАЯ ПОДДЕРЖКА:

Российская академия наук, Европейская академия естественных наук, Российская академия естественных наук, Международная академия наук, Международная академия информатизации, Петровская академия наук и искусств, Академия инженерных наук, Российская академия естествознания.

Главный редактор:

Хадарцев Александр Агубечирович – д.м.н., проф. (Тула)

Зам. главного редактора:

Еськов Валерий Матвеевич – д.б.н., д.ф.-м.н., проф. (Сургут);

Яшин Алексей Афанасьевич – д.б.н., д.т.н., проф. (Тула).

Общественный совет:

Фролов Вадим Николаевич – д.т.н., проф. (Воронеж);

Цкипури Юрий Иванович – д.м.н, проф. (Тула);

Tuminsky Vladimir – проф., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Германия).

Ответственный секретарь: Е.В. Дронова

Компьютерный дизайн, верстка и правка:

Е.В. Дронова

Перевод: К.И. Данилов

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 300012, г. Тула, ул. Болдина, д. 128;

ТулГУ, медицинский институт,

тел.: (4872) 73-44-73,

e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,

website: <http://vnmt.ru> (англ.), <http://medtsu.tula.ru> (рус.).

Адрес издательства и типографии ТулГУ

300012, г. Тула, пр. Ленина, д. 95

Подписано в печать 25.06.2024.

Дата выхода в свет 28.06.2024.

Формат бумаги 70/100 1/16

Уч. изд. л. 40,5 Усл. печ. л. 23,6

Тираж 1000

Заказ 153у

Цена свободная.

Редакционная коллегия:

Агасаров Лев Георгиевич – д.м.н., проф. (Москва);

Атлас Елена Ефимовна – д.м.н., доцент (Тула);

Бадтиева Виктория Асланбековна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Беличенко Олег Игоревич – д.м.н., проф. (Москва);

Беляева Елена Александровна – д.м.н. (Тула);

Борисова Ольга Николаевна – д.м.н., доцент (Тула);

Борсуков Алексей Васильевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Брин Вадим Борисович – д.м.н., проф. (Владикавказ);

Булгаков Сергей Александрович – д.м.н., профессор (Москва);

Веневцева Юлия Львовна – д.м.н. (Тула);

Волков Валерий Георгиевич – д.м.н., проф. (Тула);

Воронцова Зоя Афанасьевна – д.б.н., проф. (Воронеж);

Гонтарев Сергей Николаевич – д.м.н., проф. (Белгород);

Гусейнов Ариф Зияд оглы – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Есауленко Игорь Эдуардович – д.м.н., проф. (Воронеж);

Зилов Вадим Георгиевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Иванов Денис Викторович – д.м.н. (Москва);

Киреев Семен Семенович – д.м.н., проф. (Тула);

Китиашвили Иракий Зурабович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., проф. (Смоленск);

Колесников Сергей Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Купеев Владимир Георгиевич – д.м.н. (Москва);

Ластовецкий Альберт Генрихович – д.м.н., проф. (Москва);

Лищук Александр Николаевич – д.м.н., проф. (Москва);

Мальгин Владимир Леонидович – д.м.н., проф. (Москва);

Марийко Владимир Алексеевич – д.м.н., доцент (Тула);

Наумова Эльвина Муратовна – д.б.н., (Тула);

Несмеянов Анатолий Александрович – д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Никитюк Дмитрий Борисович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Сапожников Владимир Григорьевич – д.м.н., проф. (Тула);

Сороцкая Валентина Николаевна – д.м.н. (Тула);

Субботина Татьяна Игоревна – д.м.н., доцент (Тула);

Сухих Геннадий Тихонович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Теодорович Олег Валентинович – д.м.н., проф. (Москва);

Тутельян Виктор Александрович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Фудин Николай Андреевич – член-корр. РАН, д.б.н., проф. (Москва);

Хабаров Сергей Вячеславович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., (Тула);

Хадарцева Кызылгуль Абдурахмановна – д.м.н., проф. (Тула);

Хритинин Дмитрий Федорович – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Цыганков Борис Дмитриевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Честнова Татьяна Викторовна – д.б.н., доцент (Тула);

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва).

Редакционный совет:

Айламазян Эдуард Карпович – акад. РАН, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург);

Жеребцова Валентина Александровна – д.б.н. (Тула);

Зарубина Татьяна Васильевна – член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва);

Зурнаджянц Виктор Ардоваздович – д.м.н., проф. (Астрахань);

Качурин Николай Михайлович – д.т.н., проф. (Тула);

Минаков Евгений Иванович – д.т.н., доцент (Тула);

Полунина Ольга Сергеевна – д.м.н., проф. (Астрахань);

Смоленский Андрей Вадимович – д.м.н., проф. (Москва);

Филатова Ольга Евгеньевна – д.б.н., проф. (Сургут);

Чамсутдинов Наби Умматович – д.м.н., проф. (Махачкала);

Чемерис Николай Константинович – д.б.н. (Москва);

Kofler Walter Wolgan – д.м.н., проф. (Австрия);

Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (Китай).

Volume 31, № 2, 2024
**Periodic Theoretical and Scientific –
 Practical Journal**

The Journal has Registration Certificate of Russian Mass Media Agency – PI FS77-77-76897 from 11.10.2019. The journal is included in the new edition of the List of leading peer-reviewed scientific journals and publications of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation from 27.05.2024. The Journal of New Medical Technologies is presented in the Russian Science Citation Index: the two-year impact factor of 2022 is 1,453; The two-year impact factor, citing from all sources 2022, is 1,871, Google Scholar, Ulrich's Periodical Directory (USA), Semantic Scholar and Scientific electronic library «Cyber-Leninka».

The journal was founded in July, 1994 in Tula.
 The journal is issued 4 times a year.

FOUNDERS OF THE JOURNAL:

Tula State University,
 Tula regional branch of the Academy of Medical and
 Technical Sciences.

SCIENTIFIC SUPPORT:

The Russian Academy of Sciences, The European Academy of Natural Sciences, Russian Academy of Natural Sciences, The International Academy of Sciences, The International Informatization Academy, Petrovskaya Academy of Arts and Sciences, The International Academy of ecology and personal and social safety, The Academy of Engineering Sciences, The Russian Academy of Natural History.

Editor-in-Chief:

Khadartsev A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula).

Deputy Editor-in-Chief:

Es'kov V.M. – Doctor of Physics and Mathematical Sciences, prof. (Surgut);
 Iashin A.A. – Doctor of Biological Sciences, Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula).

Public council:

Frolov V.N. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Voronezh);
 Tskipuri I.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Tyminsky Vladimir – prof., Präsident Europäische Akademie der Naturwissenschaften e.v. (Germany).

Executive Secretary E.V. Dronova**Translation** K.I. Danilov.**Computer make-up and production of original cover**
E.V. Dronova**ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:**

128 Boldina Street, Tula, 300012, Russia;
 Tula State University, phone: +7 (4872) 73-44-73,
 e-mail: medins@tsu.tula.ru or vnmt@yandex.ru,
 website: <http://vnmt.ru> (english),
<http://medtsu.tula.ru> (russian).

Editorial Board:

Agasarov L.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Atlas E.E. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Badtjeva V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belichenko O.I. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Belyaeva E.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Borisova O.N. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Borsukov A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Brin V.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Vladikavkaz);
 Bulgakov S.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Venevtseva Yu.L. – Doctor of Medical Science (Tula);
 Volkov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Vorontsova Z.A. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Voronezh);
 Gontarev S.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Belgorod);
 Guseinov A.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Esaulenko I.E. – Doctor of Medical Science, prof. (Voronezh);
 Zilov V.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Ivanov D.V. – Doctor of Medical Science, Sc.D. (Moscow);
 Kireev S.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Kitiashvili I.Z. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kozyrev O.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Smolensk);
 Kolesnikov S.I. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Kupeev V.G. – Doctor of Medical Science, (Moscow);
 Lastoveckiy A.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Lishchuk A.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Malygin V.L. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Mariyko Vladimir Alekseevich - Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Naumova E.M. – Doctor of Biological Sciences (Tula);
 Nesmeianov A.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Nikityuk D.B. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Sapozhnikov V.G. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Sorotskaya V.N. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Subbotina T.I. – Doctor of Medical Science, associate prof. (Tula);
 Sukhikh G.T. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof., (Moscow);
 Teodorovich O.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Tutel'ian V.A. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Fudin N.A. – Corr. Member of RAS, Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Khabarov S.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khadartseva K.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Khritinin D.F. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Tsygankov B.D. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Chestnova T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Chuchalin A.G. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Moscow).

Editorial Council:

Ailamazyan E.K. – acad. RAS, Doctor of Medical Science, prof. (Saint Petersburg);
 Zherebtsova V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Tula);
 Zarubina T.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Zurnadzhyantch V.A. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Kachurin N.M. – Doctor of Technical Science, Prof. (Tula);
 Minakov E.I. – Doctor of Technical Sciences, prof. (Tula);
 Polunina O.S. – Doctor of Medical Science, prof. (Astrakhan);
 Smolenskii A.V. – Doctor of Medical Science, prof. (Moscow);
 Filatova O.E. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Surgut);
 Chamsutdinov N.U. – Doctor of Medical Science, prof. (Makhachkala);
 Chemeris N.K. – Doctor of Biological Sciences, prof. (Moscow);
 Kofler Walter Wolgan – Doctor of Medical Science, prof. (Austria);
 Weidong Pan – PhD (UTS), MeD (NAAU, China), BSc (WU, China) (China).

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- А.Г. Борисов, А.В. Агмадзас, К.А. Агмадзас, Д.В. Богомолов, Н.Н. Груздев, А.А. Кучай, А.А. Липин, А.Г. Орлов, Р.С. Соболев, И.М. Хохлова, Я.П. Эминов. Альтернативный кондуит с контралатеральной нижней конечности при инфраингвинальных реконструкциях: факторы риска развития осложнений 6
- А.Г. Терехов, Т.А. Панкрушева, М.С. Чекмарева, Е.С. Мишина, А.И. Зайцев, А.Д. Борзенков, А.Д. Токмаков, А.Ю. Григорьян. Оценка эффективности комбинации бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина в местном лечении кожных ран в условиях ишемии (экспериментальное исследование) 10
- Е.А. Касимова, А.И. Ермолаева. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у больных рассеянным склерозом 14
- К.Г. Томаева, С.Н. Гайдуков, Л.А. Кокоев, А.В. Тедеева. Состояние плода у беременных женщин с разными соматотипами 19
- З.К. Махмудова, Х.О. Омарова, С.Х. Курбанова, Г.М.-А. Будаичиев, М.Д. Шанавазова. Распространенность и интенсивность кариеса зубов среди детей с умственной отсталостью 24
- В.Г. Ившин, А.А. Цыбин, И.В. Малафеев, А.В. Белогазова, М.В. Ившин, И.Д. Шутов, А.А. Щепетильников, А.В. Дубинина, П.В. Кузнецов, С.А. Нестерова. Анализ результатов применения чрезкожных желчеотводящих вмешательств у больных опухолевой механической желтухой в условиях пандемии COVID-19 28
- И.И. Дзидзава, Б.Н. Котив, А.А. Джафаров, С.А. Бугаев, С.А. Солдатов, А.В. Слободяник, А.В. Смородский, П.А. Гусарова, А.А. Щемелев. Малоинвазивные методы лечения и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка у больных с синдромом портальной гипертензии (обзор литературы) 35
- С.Г. Курбанова, А.В. Смолькина, С.Г. Чебыкин, С.И. Барбашин. Опыт лечения гнойных ран методом тангенциальной некрэктомии и аутодермопластики 44

- И.И. Новикова, М.С. Шептунов, О.М. Куликова, М.А. Лобкис, С.П. Романенко, М.А. Кузьменко. Анализ рисков нарушения здоровья у детей школьного возраста как инструмент профилактики нарушений осанки и зрения в общеобразовательных организациях 48
- В.И. Даильнев, К.А. Толмачева, С.А. Прилепа. Клинический случай впервые выявленного инсулинзависимого СД (*LADA*), «неклассической» формы, у пациентки 61 года (случай из практики и обзор проблемы) 53
- И.А. Барина, Р.А. Зорин, В.А. Жаднов, Г.А. Леонов, А.О. Буршинов. Клинико-нейрофизиологические предикторы эффективности консервативного и хирургического лечения пояснично-крестцовых радикулопатий 62
- М.А. Ковалевская, В.Л. Кокорев, Л.А. Филина, Ю.В. Владимирова. Оценка эффективности лечения макулярного отека после фактоэмульсификации 68

РАЗДЕЛ II. МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- О.А. Левашова, Ф.Ш. Еникеева, К.В. Чернова, Т.А. Дружинина, И.В. Браева, Ю.А. Кавтасьева, Т.А. Букина, Н.И. Микуляк. Анализ динамики лабораторных показателей пациента с тропической малярией тяжелого течения 72
- В.И. Шляпкина, О.А. Куликов, А.М. Аль-Хадж Аюб, В.П. Агеев, Д.Э. Якобсон, К.И. Плешкова. Оценка фотосенсибилизирующей активности эмульсионной формы природных фуранокумаринов в отношении 3D культуры клеток 78
- Л.Г. Агасаров, Т.В. Кончугова, Т.В. Апханова, В.А. Дробышев, Е.И. Чесникова. Общие вопросы точечной электростимуляции (введение в проблему) 82
- К.В. Выборная, Р.М. Раджабкадиев, Д.Б. Никитюк. Динамика состава тела баскетболистов с учетом особенностей физической нагрузки и рациона питания 87
- Д.В. Свиридов, Е.И. Ануфриева, А.В. Макеева, В.И. Болотских, А.А. Филин, И.А. Сертков. Заболевания эндокринной системы. Аутоиммунный полигландулярный синдром (клинический случай) 96

РАЗДЕЛ III. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ	CONTENTS	Page
М.М. Шарнин. Библиометрический анализ и обзор трендовых тем по биоинформатике в коллекции <i>PubMed</i> (научный обзор литературы) 100	SECTION I. CLINICAL MEDICINE	
А.А. Савищева, А.А. Яшин. Геномное моделирование для целей исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения биообъекта. Часть I: постановка задачи и анализ известных результатов 106	A.G. Borisov, A.V. Atmatzas, K.A. Atmatzas, D.V. Bogomolov, N.N. Gruzdev, A.N. Lipin, A.A. Kuchay, A.G. Orlov, R.S. Sobolev, I.M. Khokhlova, Y.P. Eminov. Alternative conduit with contralateral lower extremity revascularization in infrainguinal reconstructions: risk factors for complications 6	
А.А. Савищева, А.А. Яшин. Геномное моделирование для целей исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения биообъекта. Часть II: вещество-полевая структура ДНК во взаимодействии с внешними электромагнитными полями 114	A.G. Terekhov, T.A. Pankrusheva, M.S. Chekmareva, E.S. Mishina, A.I. Zaitsev, A.D. Borzenkov, A.D. Tokmakov, A.Y. Grigoryan. Evaluation of the effectiveness of benzalkonium chloride, dexpanthenol and pentoxifylline combination in the local treatment of skin wounds in ischemic conditions (experimental study) 10	
РАЗДЕЛ IV. НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ	E.A. Kasimova, A.I. Ermolaeva. Cognitive and psychoemotional disorders in patients with multiple sclerosis. 14	
Скончался президент Российского общества терапевтов Анатолий Иванович Мартынов 120	K.G. Tomaeva, S.N. Gaidukov, L.A. Kokoev, A.V. Tedeeva. Fetal condition in pregnant women with different somatotypes 19	
	Z.K. Makhmudova, H.O. Omarova, S.H. Kurbanova, G.M.-A. Budaichiev, M.D. Shanavazova. Prevalence and intensity of dental caries among children with mental retardation 24	
	V.G. Ivshin, A.A. Tsybin, I.V. Malafeev, A.V. Beloglazova, M.V. Ivshin, I.D. Shutov, A.A. Shchepetilnikov, A.V. Dubinina, S.A. Nesterova, P.V. Kuznezov, S.A. Nesterova. Analysis of the results of the use of percutaneous bile-removing interventions in patients with tumor mechanical jaundice in the conditions of the COVID-19 pandemic 28	
	I.I. Dzidzava, B.N. Kotiv, A.A. Dzhafarov, S.A. Bugaev, S.A. Soldatov, A.V. Slobodyanik, A.V. Smorodsky, P.A. Gusarova, A.A. Shchemelev. Minimally invasive methods of treatment and prevention of bleeding from gastric varices in patients with portal hypertension syndrome (literature review) 35	
	S.G. Kurbanova, A.V. Smolkina, S.G. Chebykin, S.I. Barbashin. Experience in the treatment of purulent wounds by tangential necrectomy and autodermoplasty 44	

I.I. Novikova, M.S. Sheptunov, O.M. Kulikova, M.A. Lobkis, S.P. Romanenko, M.A. Kuzmenko. Analysis of the risks of health impairments in school-age children as a tool for the prevention of posture and vision impairments in general education organizations 48

V.I. Dail'nev, K.A. Tolmacheva, S.A. Prilepa. A clinical case of newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus (LADA), a “non-classical” form, in a 61-year-old patient (case from practice and an overview of the problem) 53

I.A. Barinova, R.A. Zorin, V.A. Zhadnov, G.A. Leonov, A.O. Burshinov. Clinical and neurophysiological predictors of effectiveness of conservative and surgical treatment of lumbo-sacral radiculopathy 62

M.A. Kovalevskaya, V.L. Kokorev, L.A. Filina, Yu.V. Vladimirova. Evaluation of the effectiveness of macular oedema treatment after phacoemulsification 68

SECTION II. MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

O.A. Levashova, F.Sh. Enikeeva, K.V. Chernova, T.A. Druzhinina, I.V. Braeva, Yu.A. Kavtasyeva, T.A. Bukina, N.I. Mikulyak. Analysis of the dynamics of laboratory parameters in a patient with severe tropical malaria 72

V.I. Shlyapkina, O.A. Kulikov, A.M. Al-Khadj Aioub, V.P. Ageev, D.E. Yakobson, K.I. Pleshkova. Evaluation of photosensitizing activity of the emulsion form of natural furanocoumarins in relation to 3D cell culture 78

L.G. Agasarov, T.V. Konchugova, T.V. Apkhanova, V.A. Drobyshev, E.I. Chesnikova. General issues of spot electrical stimulation (problem introduction) 82

K.V. Vybornaya, R.M. Radzhabkadiev, D.B. Nikityuk. Dynamics of the body composition of basketball players, taken into account of the features of physical activity and diet 87

D.V. Sviridov, E.I. Anufrieva, A.V. Makeeva, A.A. Filin, I.A. Sertakov. Diseases of the endocrine system. Autoimmune polyglandular syndrome (clinical case) 96

SECTION III. PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY

M.M. Sharnin. Bibliometric analysis and review of trending topics in bioinformatics in the PubMed collection (scientific literature review) 100

A.A. Savishcheva, A.A. Yashin. Genomic modeling of high-frequency low-intensity electromagnetic bioobject irradiation for research purposes. Part I: problem statement and analysis of known results 106

A.A. Savishcheva, A.A. Yashin. Genomic modeling of high-frequency, low-intensity electromagnetic irradiation of a bioobject for research purposes. PART II: substance-field dna structure in interaction with external electromagnetic fields 114

SECTION IV. NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR

Anatoly Ivanovich Martynov, President of the Russian Society of Therapists, has died 120

Раздел I**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****Section I****CLINICAL MEDICINE**

УДК: 616.13-089 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-6-9 EDN KLSOMQ

**АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ КОНДУИТ С КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ НИЖНЕЙ КОНЕЧНОСТИ ПРИ ИНФРАИНГВИНАЛЬНЫХ РЕКОНСТРУКЦИЯХ: ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ**

А.Г. БОРИСОВ*, А.В. АТМАДЗАС*, К.А. АТМАДЗАС*, Д.В. БОГОМОЛОВ***, Н.Н. ГРУЗДЕВ*, А.А. КУЧАЙ*, А.Н. ЛИПИН**, А.Г. ОРЛОВ*, Р.С. СОБОЛЕВ*, И.М. ХОХЛОВА*, Я.П. ЭМИНОВ*

*СПБ ГБУЗ «Городская больница №14», ул. Косинова, д. 19/9, г. Санкт-Петербург, 198099, Россия

**Военно-медицинская академия С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия

***ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия

Аннотация. Введение. Среди пациентов с хронической ишемией, угрожающей потерей конечности, распространено протяженное поражение артерий нижних конечностей, методом выбора лечения которых является выполнение шунтирующих операций. Целый фрагмент большой подкожной вены ипсилатеральной конечности – это конduit выбора для инфраингвинальных реконструкций. При отсутствии такого кондуита, необходим поиск альтернативного аутовенозного материала. **Цель исследования** – оценить риск осложнений при необходимости забора аутовенозного материала из контралатеральной нижней конечности. **Материал и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ ранних послеоперационных осложнений 123 шунтирующих операций, выполненных в 2017-2023 в СПбГБУЗ «Городская больница №14», при которых аутовенозный материал был получен из контралатеральной нижней конечности. **Результаты и их обсуждение.** Общее число местных раневых осложнений в общей группе – 8 (6,5%). Более тяжелых осложнений и последствий (кровотечения, ампутации) для конечности-донора выявлено не было. Не было наблюдений, в которых была выполнена реваскуляризация на контралатеральной конечности ввиду наличия незаживающих послеоперационных ран. При наличии гемодинамически значимого поражения артерий контралатеральной конечности раневой процесс в области веноэкстракции протекал с осложнениями в 8,8% наблюдений, при проходимом артериальном русле – в 3,8% наблюдений ($p = 0,275$). При наличии у пациента сахарного диабета осложнения были выявлены в 5,4% случаев, без сахарного диабета – 5,8% ($p = 0,929$). При выполнении веноэкстракции только на бедре осложнения развились в 2,8% наблюдений, при веноэкстракции на бедре и голени – 8% ($p = 0,28$). При экстракции большой подкожной вены и ее притоков: осложненные случаи – 4,5%, при заборе малой подкожной вены и ее притоков – 25% ($p = 0,006$). **Выводы.** Забор материала с нижней конечности, не страдающей хронической ишемией, страдающей потерей конечности, является доступной и безопасной альтернативой при отсутствии материала выбора, и не требует выполнения превентивной реваскуляризации конечности-донора при наличии гемодинамически значимых стенозов.

Ключевые слова: атеросклероз, хроническая ишемия конечности, инфраингвинальные реконструкции, аутовенозное шунтирование, конduit, сосудистая хирургия, периферические артерии.

ALTERNATIVE CONDUIT WITH CONTRALATERAL LOWER EXTREMITY REVASCULARIZATION IN INFRAINGUINAL RECONSTRUCTIONS: RISK FACTORS FOR COMPLICATIONS

A.G. BORISOV*, A.V. ATMATZAS*, K.A. ATMATZAS*, D.V. BOGOMOLOV***, N.N. GRUZDEV*, A.N. LIPIN**, A.A. KUCHAY*, A.G. ORLOV*, R.S. SOBOLEV*, I.M. KHOKHLOVA*, Y.P. EMINOV*

*St. Petersburg State Budgetary Institution of Healthcare “City Hospital No.14”,
19/9 Kosinova str., St. Petersburg, 198099, Russia

**S.M. Kirov Military Medical Academy, 6 Akademika Lebedeva str., St. Petersburg, 194044, Russia

***Federal State Budgetary Institution “V.A. Almazov National Medical Research Centre”,
Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia

Abstract. Introduction. Among patients with chronic ischaemia which threatens a limb loss, extended lesions of the lower limb arteries are common and bypass surgery is the treatment for them to choose. A single-segment great saphenous vein of the ipsilateral limb is the conduit of choice for infrainguinal reconstructions. In the absence of such a conduit, a search for alternative autovenous material is necessary. **Purpose of the study** is to assess the risk of complications when it is necessary to collect autovenous material from the contralateral lower limb. **Material and methods of the research.** A retrospective analysis of early postoperative complications of 123 bypass operations performed in 2017-2023 at St. Petersburg City Hospital No.14 was carried out, in which autovenous material was extracted from the contralateral limb. **Results and discussion.** The total number of local wound complications in the general group

was 8 (6.5%). No more severe complications or consequences (bleeding, amputation) for the donor limb were identified. There were no cases in which revascularization was performed on the contralateral limb due to the presence of non-healing postoperative wounds. In the presence of hemodynamically significant damage to the arteries of the contralateral limb, the wound process in the area of venoextraction proceeded with complications in 8.8% of cases, with no-stenosis group in 3.8% of cases ($p = 0.275$). If the patient was suffering from diabetes mellitus, complications were identified in 5.4% of cases, without diabetes mellitus in 5.8% of cases ($p = 0.929$). When performing venoextraction only above the knee, complications developed in 2.8% of cases, when below the knee in 8% ($p = 0.28$). When extracting the great saphenous vein, complicated cases value was 4.5%, when taking the small saphenous vein, it was 25% ($p = 0.006$). **Conclusion.** Removal of material from the lower limb not suffering from CLTI is an accessible and safe alternative in the absence of the conduit of choice, and does not require preventive revascularization of the donor limb in the presence of significant stenoses.

Keywords: atherosclerosis, chronic limb ischemia, infrainguinal reconstructions, autovenous bypass, conduit, vascular surgery, peripheral arteries.

Актуальность. Цельный фрагмент большой подкожной вены – это конduit выбора для инфраингвинальных шунтирований при *хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУК)* [1,2,5,7]. Часто сосудистому хирургу приходится сталкиваться с пациентами, у которых, по определенным причинам, эта опция недоступна. Необходим поиск альтернативного аутовенозного материала [3,4,6,8,10].

Цель исследования – оценить риск осложнений при необходимости забора аутовенозного материала из контралатеральной нижней конечности.

Материалы и методы исследования. Выполнен ретроспективный анализ 123 историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Городская больница 14» в период с 2017 по 2023. Рандомизация отсутствует. **Критерии включения:** инфраингвинальные шунтирующие операции, выполненные пациентам с ХИУК, материалом при которых являлась аутовена контралатеральной нижней конечности, не имеющей трофических изменений (конечность-донор) **Критерии исключения:** выполненная превентивная ревазуляризация конечности, с которой была забрана аутовена и формирование составного шунта из двух и более венозных участков.

Характеристика группы: мужчины – 100 (81,3%), женщины – 23 (18,7%). Средний возраст – 64,9 лет. Средний период госпитализации составил 38,5 дней. 100% пациентов имели трофические изменения на одной из нижних конечностей, и не имели на контралатеральной конечности. В связи с наличием многоуровневого поражения артериального русла, 27 пациентам (22% от общего числа) были выполнены гибридные оперативные вмешательства (шунтирующая операция дополнялась эндоваскулярной коррекцией путей притока или оттока).

Поиск аутовенозного материала осуществлялся сонографически, при подготовке к операции. Интраоперационный способ подготовки кондуита: 98 наблюдений – реверсированная вена, 25 – неревсированная.

Причинами, по которой на конечности, страдающей КИНК, не было выявлено подходящего материала, были: ранее выполненный забор аутовены на шунтирующие операции (в том числе аортокоронарное шунтирование) и операции с аутовенозной заплатой, перевязка или иссечение вены при ранее выполненном аллошунтировании или петлевой эндартерэктомии – у 61 пациента (49,6%), флэбэктомия/эндовенозная лазерная коагуляция в анамнезе – 20 (16,3%), неподходящая вена (малый

диаметр/тромбофлебит) – 42 (34,1%).

Следующие артерии были выбраны для формирования проксимального анастомоза шунта (табл. 1).

Таблица 1

Уровень, на котором сформирован проксимальный анастомоз

Артерия притока	Количество	%
Наружная подвздошная артерия	4	3,3
Общая бедренная артерия	56	45,5
Глубокая бедренная артерия	44	35,8
Артерия, огибающая бедренную кость	4	3,3
Поверхностная бедренная артерия	6	4,9
Подколенная артерия	2	1,6
Проксимально расположенный шунт (АББШ, перекрестный шунт)	7	5,7

Следующие артерии служили артериями оттока для шунта (табл. 2).

Таблица 2

Уровень, на котором сформирован дистальный анастомоз

Артерия оттока	Количество	%
Всего подколенная артерия	53	43,1
P1 сегмент подколенной артерии	15	12,2
P2 сегмент подколенной артерии	15	12,2
P3 сегмент подколенной артерии	23	18,7
Тибіоперонеальный ствол	5	4,1
Задняя большеберцовая артерия	17	13,8
Передняя большеберцовая артерия	18	14,6
Малоберцовая артерия	17	13,8
Суральная артерия	4	3,3
Нисходящая артерия коленного сустава	2	1,6
Плантарная артерия	7	5,7

Оценка стеноокклюзирующего поражения артериального русла выполнена по данным компьютерной томографии с ангиоконтрастированием и прямой субтракционной ангиографии.

Послеоперационная терапия: в течение 3-х суток – низкомолекулярные гепарина (эноксапаран) подкожно в профилактической дозе, далее – ацетилсалициловая кислота 100 мг + ривароксабан 5 мг в сутки внутрь пожизненно.

Результаты и их обсуждение. Оценивались осложнения в раннем послеоперационном периоде (в течение 30 суток). Общее число местных раневых осложнений (случаев, при которых раны на интактной конечности заживали вторично – лимфоррея, развитие серомы, ишемических осложнений, краевых некрозов) в общей группе – 8 (6,5%). Более тяжелых осложнений и последствий (кровотечения, ампута-

ции) для конечности-донора в раннем послеоперационном периоде выявлено не было. Не было наблюдений, в которых была выполнена реваскуляризация на контралатеральной конечности ввиду наличия незаживающих послеоперационных ран (раны заживали за счет консервативных методов лечения).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Сравнение по факторам риска.

Стеноокклюзирующее поражение конечности-донора как фактор риска (табл. 3).

Таблица 3

Частота осложненного течения послеоперационного периода при наличии гемодинамически значимого поражения артерий контралатеральной конечности (стенозы более 60%, окклюзии)

Критерий	Раны зажили первичным натяжением, N (%)	Осложненный послеоперационный период, N (%)
Наличие гемодинамически значимого поражения артерий контралатеральной конечности	73 (91,3%)	7 (8,8%)
Артерии конечности-донора проходимы	50 (96,2%)	2 (3,8%)
		<i>p</i> – 0,275

Более подробная оценка – отдельно по уровню поражения артерий конечности-донора, представлена в табл. 4. Значительное количество наблюдений с осложненным течением можно выявить только у пациентов с окклюзиями общей бедренной артерии и артерий голени, но ввиду небольшого количества наблюдений с веноэкстрациями с таким типом поражения, оценка риска статистически недостоверна.

В 27 случаях (22% из всех наблюдений, где было выявлено стеноокклюзирующее поражение) было выявлено многоуровневое поражение, из всех этих наблюдений только в 1 случае были выявлены раневые осложнения (3,7%).

Второй фактор риска – наличие у пациента сахарного диабета (СД), как сопутствующего заболевания (табл. 5).

Оценка длины забираемого аутовенозного кондукта малоинформативна ввиду того, что пациенты в исследовании обладали разными антропометрическими характеристиками. С целью оценки длины забираемого кондукта определен другой критерий – артерия, на которую выполнен дистальный анастомоз в ходе шунтирующей операции: учитывая, что нижние конечности у большинства людей относительно симметричны, длина забираемого с конечности-донора аутовенозного материала равна протяженности окклюзии, которую необходимо обойти шунтом (табл. 6). Забор материала с контралатеральной конечности всегда осуществлялся по принципу «сверху-вниз», то есть выделение начиналось от сафено-фemorального соустья в дистальном направлении. Чем дистальнее был уровень формирования анастомоза с артерией оттока, тем дистальнее рас-

полагались послеоперационные раны при выделении вены на контралатеральной конечности.

Таблица 4

Частота раневых осложнений в зависимости от уровня стеноокклюзирующего поражения артерий конечности-донора

Значимый стеноз/окклюзия, уровень	Всего наблюдений (N)	Осложненное течение, N (%)	Примечание
Подвздошные артерии	3	0	
Общая бедренная	3	1 (33,3%)	Единственный осложненный случай – при сочетании окклюзии общей и поверхностной бедренных артерий.
Поверхностная бедренная	53	3 (5,7%)	2 случая – изолированная окклюзия ПБА, 1 случай – сопряженная с окклюзией ОБА
Подколенная	27	1 (3,7%)	Изолированная окклюзия подколенной артерии, без поражения на другом уровне
Артерии голени	16	2 (12,5%)	2 случая – только при изолированной трехсосудистой окклюзии артерий голени, без поражения на другом уровне
Артерии конечности-донора проходимы	52	2 (3,8%)	

Таблица 5

Наличие сахарного диабета у пациента как фактор риска развития раневых осложнений

Критерий	Всего наблюдений, N (%)	Первичное заживление, N (%)	Раневые осложнения, N (%)
Пациенты с сахарным диабетом	37 (30,1%)	35 (94,6%)	2 (5,4%)
Пациенты без сахарного диабета	86 (69,9%)	81 (94,2%)	5 (5,8%)
			<i>p</i> – 0,929

Таблица 6

Уровень дистального анастомоза, как мера длины забираемого кондукта

Уровень дистального анастомоза	Число наблюдений, N (%)	Осложненный случаи, N (%)
Выше уровня щели коленного сустава	36 (29,3%)	1 (2,8%)
Ниже уровня щели коленного сустава	87 (70,4%)	7 (8%)
		<i>p</i> – 0,28

Сравнение частоты осложнений в зависимости от материала, использованного в качестве шунта (табл. 7). Это-единственный критерий, по которому найдено статистически значимое различие.

Таблица 7

Связь частоты осложнений с веной, забранной из конечности-донора

Вена	Число наблюдений, N (%)	Осложненный случай, N (%)
Большая подкожная вена и ее притоки	111 (90,2%)	5 (4,5%)
Малая подкожная вена (МПВ) и ее притоки	12 (9,8%)	3 (25%)
		<i>p</i> – 0,006

Заключение. На наличие осложнений со стороны контралатеральной нижней конечности при заборе аутовенозного материала на ней не влияют:

1. стеноокклюзирующее поражение артерий контралатеральной конечности;
 2. наличие СД как сопутствующего заболевания;
 3. длина забираемого аутовенозного материала.
- Фактор, влияющий на послеоперационные осложнения существенно – материал, забираемый в качестве шунта: случае, когда с контралатеральной конечности удаляется МПВ, вероятность осложнений существенно выше.

Забор материала с нижней конечности, не страдающей ХИУК, является доступной и безопасной альтернативой при отсутствии материала выбора, и не требует выполнения превентивной реваскуляризации конечности-донора при наличии гемодинамически значимых стенозов.

В исследовании не рассмотрены другие факторы, которые могут иметь значительный вклад в развитие раневых осложнений: наличие гипопропротеинемии, анемии, наличие у пациента ожирения, фактор гигиены и комплаентности пациента.

Литература / References

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей / Бокерия Л.А., Покровский А.В. [и др.], 2013 / Bokeriya LA, Pokrovsky AV et al. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s zabolevaniyami arteriy nizhnikh konechnostey [National guidelines for the management of patients with lower limb arterial disease]; 2013. Russian.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей / Бокерия Л.А., Покровский А.В. [и др.], 2019 / Bokeriya LA, Pokrovsky AV, et al. Nacional'nye rekomendacii po vedeniyu pacientov s zabolevaniyami arteriy nizhnikh konechnostey [National guidelines for the management of patients with lower limb arterial disease]; 2019. Russian.
3. Faries P.L., Logerfo F.W., Arora S., Hook S., Pulling M.C., Akbari C.M., Campbell D.R., Pomposelli F.B. Jr. A comparative study of alternative conduits for lower extremity revascularization: all-autogenous conduit versus prosthetic grafts // J Vasc Surg. 2000. Vol. 32, №6.

P. 1080–1090. DOI: 10.1067/mva.2000.111279 / Faries PL, Logerfo FW, Arora S, Hook S, Pulling MC, Akbari CM, Campbell DR, Pomposelli FB Jr. A comparative study of alternative conduits for lower extremity revascularization: all-autogenous conduit versus prosthetic grafts. J Vasc Surg. 2000;32(6):1080-90. DOI: 10.1067/mva.2000.111279.

4. Bjoern D. Suckow, Larry W. Kraiss, David H. Stone, Andres Schanzer, Daniel J. Bertges, Donald T. Baril, Jack L. Cronenwett, Philip P. Goodney. Comparison of Graft Patency, Limb Salvage, and Antithrombotic Therapy Between Prosthetic and Autogenous Below-Knee Bypass for Critical Limb Ischemia // Annals of Vascular Surgery. 2013. Vol. 27, Issue 8. P. 1134–1145 / Bjoern D Suckow, Larry W Kraiss, David H Stone, Andres Schanzer, Daniel J Bertges, Donald T Baril, Jack L. Cronenwett, Philip P. Goodney. Comparison of Graft Patency, Limb Salvage, and Antithrombotic Therapy Between Prosthetic and Autogenous Below-Knee Bypass for Critical Limb Ischemia. Annals of Vascular Surgery. 2013;27(8):1134-45.
5. Conte M.S., Bradbury A.W., Kolh P., White J.V., Dick F., Fitridge R., Mills J.L., Ricco J.B., Suresh K.R., Murad M.H. GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia // J Vasc Surg. 2019. Vol. 69, N6S. P. 3S-125S.e40. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.02.016 / Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, Mills JL, Ricco JB, Suresh KR, Murad MH; GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg. 2019 Jun;69(6S):3S-125S.e40. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.02.016.
6. Christopher P. Twine, Graeme K. Ambler. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 2, N2. P. CD001487 / Christopher P Twine, Graeme K Ambler. Graft type for femoro-popliteal bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2(2):CD001487.
7. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A., Nehler M.R., Harris M.R., Fowkes F.G.R. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J Vasc Surg. 2007. Vol. 45, Suppl S. P. S5–67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037 / Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris MR, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg. 2007;45(S):S5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
8. Michaela Kluckner, Leonhard Gruber, David Wippel, Daniela Lobenwein, Werner Westreicher, Manuela Pilz, Florian K Enzmann. Long-Term Outcome of Bypass Surgery versus Endovascular Revascularization in Long Femoropopliteal Lesions // J Clin Med. 2023. Vol. 12, N10. P. 3507. DOI: 10.3390/jcm12103507 / Michaela Kluckner, Leonhard Gruber, David Wippel, Daniela Lobenwein, Werner Westreicher, Manuela Pilz, Florian K Enzmann. Long-Term Outcome of Bypass Surgery versus Endovascular Revascularization in Long Femoropopliteal Lesions. J Clin Med. 2023;12(10):3507. DOI: 10.3390/jcm12103507.
9. Enzo Ballotta, Laura Renon, Michele Toffano, Giuseppe Da Giau. Prospective randomized study on bilateral above-knee femoropopliteal revascularization: Polytetrafluoroethylene graft versus reversed saphenous vein // J Vasc Surg. 2003. Vol. 38, N5. P. 1051–1055. DOI: 10.1016/s0741-5214(03)00608-6 / Enzo Ballotta, Laura Renon, Michele Toffano, Giuseppe Da Giau. Prospective randomized study on bilateral above-knee femoropopliteal revascularization: Polytetrafluoroethylene graft versus reversed saphenous vein. J Vasc Surg. 2003;38(5):1051-5. DOI: 10.1016/s0741-5214(03)00608-6.
10. Pieter Klinkert, Abbey Schepers, Desirée H C Burger, J Hajo van Bockel, Paul J Breslau. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized controlled trial // J Vasc Surg. 2003. Vol. 37, N1. P. 149–155. DOI: 10.1067/mva.2002.86 / Pieter Klinkert, Abbey Schepers, Desirée H C Burger, J Hajo van Bockel, Paul J Breslau. Vein versus polytetrafluoroethylene in above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized controlled trial. J Vasc Surg. 2003;37(1):149-55. DOI: 10.1067/mva.2002.86.

Библиографическая ссылка:

Борисов А.Г., Аتماдзас А.В., Аتماдзас К.А., Богомолов Д.В., Груздев Н.Н., Кучай А.А., Липин А.Н., Орлов А.Г., Соболев Р.С., Хохлова И.М., Эминов Я.П. Альтернативный кондуит с контралатеральной нижней конечности при инфраингвинальных реконструкциях: факторы риска развития осложнений // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 6–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-6-9. EDN KLSOMQ.

Bibliographic reference:

Borisov AG, Atmatzas AV, Atmatzas KA, Bogomolov DV, Gruzdev NN, Lipin AN, Kuchay AA, Orlov AG, Sobolev RS, Khokhlova IM, Em-inov YP. Al'ternativnyy konduit s kontralateral'noy nizhney konechnosti pri infraingvinal'nykh rekonstruktsiyakh: faktory riska razvitiya oslozhneniy [Alternative conduit with contralateral lower extremity revascularization in infrainguinal reconstructions: risk factors for complications]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:6-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-6-9. EDN KLSOMQ. Russian.



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ БЕНЗАЛКОНИЯ ХЛОРИДА, ДЕКСПАНТЕНОЛА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ КОЖНЫХ РАН В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ (экспериментальное исследование)

А.Г. ТЕРЕХОВ, Т.А. ПАНКРУШЕВА, М.С. ЧЕКМАРЕВА, Е.С. МИШИНА, А.И. ЗАЙЦЕВ, А.Д. БОРЗЕНКОВ, А.Д. ТОКМАКОВ, А.Ю. ГРИГОРЬЯН

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305041, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить динамику заживления кожной раны в условиях ишемии при местном применении иммобилизованных форм бензалкония хлорида и декспантенола в комбинации с местным и внутримышечным введением пентоксифиллина в сравнении с терапией мазью «Левомеколь». **Материалы и методы исследования.** Моделирование кожной раны в условиях ишемии выполняли на 90 крысах-самцах породы «Вистар» в соответствии с запатентованным нами способом (патент РФ на изобретение № 2807383 «Способ моделирования кожной раны в условиях ишемии»). Животные были разделены на 3 группы по 30 особей по методике простой рандомизации. Крысам первой группы осуществлялись ежедневные перевязки с предварительным нанесением на рану 0,5 мл мази «Левомеколь». Во второй группе повязки накладывались однократно каждые сутки после помещения на рану 0,5 мл геля оригинальной лекарственной комбинации на основе бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина. В третьей группе регулярные перевязки 1 раз в день с применением 0,5 мл геля лекарственной комбинации на основе бензалкония хлорида и декспантенола выполняли в сочетании с внутримышечным инъекцией в переднюю поверхность контралатерального бедра 0,03 мл 2% раствора пентоксифиллина. Исследование проведено с использованием планиметрического, доплерометрического методов, а также измерения водородного показателя на поверхности мягких тканей, количественный оценки содержания щелочной фосфатазы в крови. Данные обработаны статистически, применяли критерий Краскела-Уоллеса. **Результаты и их обсуждение.** Вторая и третья группы продемонстрировали статистически значимые различия в сравнении с первой группой на 3, 5, 8, 10 сутки в отношении динамики планиметрических показателей, показателей микроциркуляции, значений кислотно-основного состояния ран. При применении бензалкония хлорида и декспантенола в комбинации с местным и внутримышечным введением пентоксифиллина было отмечено существенное преобладание темпов прироста щелочной фосфатазы над аналогичным показателем при терапии мазью «Левомеколь» на 5 и 8 сутки. Статистически значимые различия между второй и третьей группами установлены на основании только 2 показателей: динамики планиметрии ран (на 3, 5, 8, 10 сутки), а также при биохимическом анализе крови (на 3 и 10 сутки). **Выводы.** Применение комбинации, включающей бензалкония хлорида, декспантенол, пентоксифиллин, способствует ускорению темпов регенерации, существенно превалирующими над скоростью заживления при терапии мазью «Левомеколь». Преимуществ между местным и внутримышечным способами введения пентоксифиллина при совместном использовании с бензалкония хлоридом и декспантенолом обнаружено не было.

Ключевые слова: кожная рана, ишемия, раневой процесс, лечение ран, «Левомеколь», бензалконий хлорид, декспантенол, пентоксифиллин.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BENZALKONIUM CHLORIDE, DEXPANTHENOL AND PENTOXIFYLLINE COMBINATION IN THE LOCAL TREATMENT OF SKIN WOUNDS IN ISCHEMIC CONDITIONS (experimental study)

A.G. TEREKHOV, T.A. PANKRUSHEVA, M.S. CHEKMAREVA, E.S. MISHINA, A.I. ZAITSEV, A.D. BORZENKOV, A.D. TOKMAKOV, A.Y. GRIGORYAN

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kursk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Karl Marx St., Kursk, Kursk region, 305041, Russia

Abstract. The research purpose was to study the healing dynamic of a skin ischemic wound with the local use of benzalkonium chloride and dexpanthenol immobilized forms combined with local and intramuscular administration of pentoxifylline in comparison with therapy of “Levomekol” ointment. **Materials and methods.** Modeling of a skin wound in ischemic conditions was performed on 90 male Wistar rats in accordance with our patented method (RF patent for invention No. 2807383 “Method for modeling a skin wound in ischemic conditions”). The animals were divided into 3 statistically uniform groups of 30 species according to the simple randomization. The rats of the first group were applied bandages daily with a preliminary application of 0.5 ml of “Levomekol” ointment to the wound. The second group of rats were applied bandages daily after application of 0.5 ml of the original drug combination based on benzalkonium chloride, dexpanthenol and pentoxifylline. The third group underwent daily local treatment using 0.5 ml of the original drug combination based on benzalkonium chloride, dexpanthenol and pentoxifylline with intramuscular injection of 0.03 ml of pentoxifylline 2% solution into the anterior surface of the contralateral thigh. The study was carried out using planimetric and dopplerometric methods, as well as measuring the hydrogen index on the surface of soft tissues, quantifying the concentration of alkaline phosphatase in the blood. The data were processed statistically, the Kraskel-Wallace test was used. **Results and their discussion.** The second and third groups demonstrated statistically significant differences in comparison with the first group on the 3rd day, on the 5th day, on the 8th day, on the 10th day in relation to the dynamics of planimetry, measurement of perfusion, assessment of acid-base balance of the wounds. A significant predominance of the alkaline phosphatase growth rate using benzalkonium chloride and dexpanthenol in combination with local and intramuscular administration of pentoxifylline over therapy with

“Levomekol” ointment was noticed on days 5th and 8th. Statistically significant differences between the second and the third group were established into only 2 parameters, i. e. the dynamics of the wound’s planimetry (on the 3rd, 5th, 8th, 10th days) and biochemical blood analysis (on the 3rd and 10th days). **Conclusions.** The use of the combination containing benzalkonium chloride, dexpanthenol, pentoxifylline contributes to acceleration of regeneration rates in the external treatment of skin ischemic wounds significantly exceeding the regeneration rates with therapy of «Levomekol» ointment. There were not any benefits between local and intramuscular methods of administration of pentoxifylline used in combination with benzalkonium chloride and dexpanthenol.

Key words: skin wound, ischemia, benzalkonium chloride, dexpanthenol, pentoxifylline, “Levomekol”.

Введение. Задачами местного лечения кожных ран в условиях ишемии являются нормализация микроциркуляции мягких тканей, удаление участков некроза, стимуляция и поддержание роста грануляций и последующей эпителизации. На сегодняшний день доступным и достаточно эффективным средством в лечении ран остаются комбинированные мази с антибактериальным и улучшающим регенераторные процессы действием, в частности «Левомеколь». Особенности мази «Левомеколь» являются сохранение антибактериального эффекта в присутствии гноя и детрита, проникновение вглубь тканей без повреждения биологических мембран, ускорение темпов регенерации [2,4]. Антисептические препараты также широко используются в местном лечении ран. Однако продолжительность эффекта от дезинфектантов составляет не больше 6 часов, что обусловлено снижением концентрации препарата и дезактивацией действующего вещества патологическим отделяемым. Решением проблемы служит применение лекарственных средств на основе иммобилизованных форм антисептиков, способных поддерживать местное к пролонгированному выделению активного вещества на протяжении 24 часов и более. Описанным требованиям отвечает карбоксиметилцеллюлоза, выполняющая роль гидрофильной основы в составе топических форм лекарственных препаратов, таких как гели, мази, линименты, кремы [6]. Этим недостатком лишены лекарственные средства с включением иммобилизованных форм антисептиков, которые обладают свойством постепенного высвобождением активных компонентов на протяжении 24 часов. Описанным требованиям соответствует карбоксиметилцеллюлоза, выполняющая роль гидрофильной основы в составе топических форм лекарственных препаратов, таких как гели, мази, линименты, кремы [4]. В терапии гнойного процесса активно используются четвертичных аммониевых соединений. Препараты этого ряда, в частности бензалкония хлорид, способны разрушать биоплёнки, в состав которых могут входить как грамположительная, так и грамотрицательная микрофлора [8]. Для ускорения заживления кожного дефекта активно используются препараты, стимулирующие регенераторные процессы. Одним из необходимых факторов восстановления физиологических свойств кожи является пантотеновая кислота. Декспантенол, являясь производным данного витамина, способствует нивелированию трофических нарушений кожи, устраняет зуд, предотвращает гиперплазию эпидермиса [3]. Применение сосудорасширяющих средств в лечении ран обосновано тем фактом, что темпы регенерации напрямую зависят от состояния кровотока в области

дефекта мягких тканей. В современной научной литературе приводятся публикации, свидетельствующие об успешном применении пентоксифиллина. Данный препарат обладает вазодилатирующими свойствами, тормозит агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, что уменьшает вязкость крови и улучшает ее реологические свойства [7]. Неоднозначные результаты эффективности местной терапии при изолированном использовании традиционных средств обуславливают актуальность темы экспериментальной работы.

Цель исследования – изучить динамику заживления кожной раны в условиях ишемии при местном применении иммобилизованных форм бензалкония хлорида и декспантенола в комбинации с местным и внутримышечным введением пентоксифиллина в сравнении с терапией мазью «Левомеколь».

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен в соответствии с приказом №755 Министерства здравоохранения Союза Советских Социалистических Республик от 12.08.1977 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». В рандомизированном исследовании *in vivo* производилось моделирование кожной раны в условиях ишемии на 90 крысах-самцах породы «Вистар» [5]. Хирургические вмешательства проводились под ингаляционной анестезией с использованием изофлюрана. Для введения в наркоз устанавливали концентрацию вещества во вдыхаемой смеси 2,5 *объемных процента* (об. %), затем переходили на поддерживающую дозировку 1-2 об. %. Было сформировано 3 группы животных по 30 особей по методике простой рандомизации. В первой группе крысам проводились ежедневные перевязки с нанесением на рану 0,5 мл мази «Левомеколь». Во второй группе животным каждый день накладывались повязки с 0,5 мл геля, состав которого представлен из расчёта на 100 г: бензалкония хлорид – 0,02 г; декспантенол – 5,0 г; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г, водный раствор пентоксифиллина 2% до 100 г. В третьей группе местное лечение с использованием 0,5 мл геля, применявшегося во второй группе, в сочетании с внутримышечным введением в переднюю поверхность контралатерального бедра 0,03 мл 2% раствора пентоксифиллина. Все мероприятия в рамках лечебного процесса проводили на 1, 3, 5, 8, 10 сутки с момента введения животного в эксперимент. В каждой серии животных последовательно выводили из эксперимента с таким расчётом, чтобы на каждом из вышеобозначенных сроков проведения местной терапии были эвтаназированы посредством передозировки наркоза по 6 животных. Методология исследования включала планиметрию ран в дина-

мике, измерение микроциркуляции по краям и в центре экспериментального повреждения, оценке кислотно-основного состояния поверхности дефекта мягких тканей, определение концентрации щелочной фосфатазы в венозной крови. Планиметрию проводили с использованием программы «Lesson Metter». Цифровое изображение дефекта мягких тканей получали путем запечатления в одном кадре раневого дефекта и пластиковой карты стандартных размеров. Фотографирование проводили после того, как приложение посредством доступа к камере планшетного компьютера обработает изображение карты используемого в качестве стандарта площади в условиях эксперимента. Далее обводили контуры раны, отображаемого на экране, с использованием электронного пишущего пера. Измерение площади происходило автоматически посредством подсчёта пикселей внутри заданных границ. На основании полученных данных определяли *процент уменьшения площади* (ПУП), начиная с 3 суток лечения, согласно формуле (1):
$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%$$
, где ПУП – процент уменьшения площади, %; S_0 – исходная средняя площадь ран на начало лечения, мм^2 ; S – средняя площадь ран на момент измерения, мм^2 .

С целью оценки интенсивности кровотока на участке конечности, соответствующем локализации раны, был применён метод *лазерной доплеровской флоуметрии* (ЛДФ). Измерения выполнялись на лазерном анализаторе капиллярного кровотока (модуль LDF100C, Biopac system Inc., США), используя датчик «TSD-144». Датчик прибора располагали под прямым углом по отношению к поверхности трофической язвы устанавливали в 5 точках: проксимальном участке раны в верхней трети бедра (точка 1), дистальной участке раны в нижней трети бедра (точка 2), медиальной, латеральной и центральной участках раны в средней трети бедра (точки 3, 4, 5 соответственно). Измерение показаний проводили последовательно в пяти точках. По завершении цикла измерений на одной ране датчик обрабатывали в растворе этилового спирта. На ЛДФ-кривой, выводимой аппаратом на экране монитора, фиксировали значение *показателя микроциркуляции* (ПМ) в диапазоне 1 секунды согласно формуле (2):
$$\text{ПМ} = K \times N_{\text{эп}} \times V_{\text{ср}}$$
, где ПМ – показатель микроциркуляции, *перфузионные единицы* (пф.ед.); K – коэффициент пропорциональности, $\text{с}/\text{мм} \cdot \text{В}$; $N_{\text{эп}}$ – концентрация эритроцитов в зондируемом объеме ткани, $10^9/\text{л}$; $V_{\text{ср}}$ – средняя скорость эритроцитов в микроциркуляторном русле, $\text{мм}/\text{с}$.

Затем рассчитывали среднее арифметическое ПМ в 5 точках измерения по формуле (3):
$$\text{ПМ}_{\text{ср}} = \sum_{i=1}^5 (\text{ПМ}_i) \div 5$$
, где $\text{ПМ}_{\text{ср}}$ – среднее арифметическое ПМ в 5 точках измерения, пф.ед.; ПМ_i – ПМ, зафиксированный в точке 1, 2, 3, 4, 5 соответственно, пф. ед; i – индекс суммирования.

Фиксация значений *водородного показателя* (*potentia hydrogenii*, pH) на поверхности ран проводилась с помощью pH -метра $PH98110$ «Kelilong» (Китай).

С целью оценки коллагенообразования определяли активность в сыворотке крови щелочной фосфатазы как показателя, позволяющего судить об интенсивности созревания грануляционной ткани [1]. Кровь для анализа забирали у эвтаназированных животных посредством кардиальной пункции, используя шприцы объёмом 5 мл и вакуумные пробирки с натрий-гепарином. Концентрацию щелочной фосфатазы определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ACCENT-200 (компания PZ CORMAY S.A., Польша). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.0. Для множественного сравнения использовался критерий Краскела-Уоллеса с последующим сравнением средних рангов по группам. Величину *критического уровня значимости* (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании учитывали в диапазоне менее 0,05.

Результаты и их обсуждение. В ходе анализа планиметрических данных установлено, что на протяжении периода наблюдения в отношении ПУП прослеживалась тенденция к возрастанию (рис. 1*). Наибольшие значения показателя на всех сроках наблюдения достигнуты в третьей группе, статистически значимые различия в сравнении с первой и второй группами отмечены на 3 сутки ($p=2,39 \times 10^{-4}$ и $p=5,88 \times 10^{-6}$ соответственно), на 5 сутки ($p=1,36 \times 10^{-4}$ и $p=3,91 \times 10^{-7}$ соответственно), на 8 сутки ($p=8,42 \times 10^{-6}$ и $p=1,21 \times 10^{-3}$ соответственно), на 10 сутки ($p=2,16 \times 10^{-4}$ и $p=1,21 \times 10^{-3}$ соответственно).

На основании математической обработки значений среднего арифметического от фактических результатов ПМ, выявлено преобладание интенсивности местного кровоснабжения мягких тканях во второй и третьей группах (рис. 2). Статистически значимые преимущества при использовании бензалкония хлорида, декспантенола в сочетании как с местным, так и внутримышечным введением пентоксифиллина перед применением мази «Левомеколь» получены на 3 сутки ($p=7,99 \times 10^{-5}$ и $p=7,85 \times 10^{-4}$ соответственно), на 5 сутки ($p=3,23 \times 10^{-7}$ и $p=3,23 \times 10^{-7}$ соответственно), на 8 сутки ($p=3,70 \times 10^{-5}$ и $p=3,70 \times 10^{-5}$ соответственно), на 10 сутки ($p=5,08 \times 10^{-5}$ и $p=5,08 \times 10^{-5}$ соответственно). В то же время между показателями второй и третьей групп не было обнаружено существенных различий.

Графическое представление динамики кислотно-щелочного равновесия раневой поверхности представлено на рис. 3. Во второй и третьей группах по сравнению с первой группой были обнаружены статистически более низкие значения pH на 3 сутки ($p=7,95 \times 10^{-5}$ и $p=1,01 \times 10^{-4}$ соответственно), на 5 сутки ($p=7,02 \times 10^{-7}$ и $p=6,07 \times 10^{-4}$ соответственно), на 8 сутки ($p=3,37 \times 10^{-7}$ и $p=3,37 \times 10^{-4}$ соответственно), на 10 сутки ($p=1,95 \times 10^{-5}$ и $p=1,60 \times 10^{-5}$ соответственно); к концу эксперимента были достигнуты уровни pH здоровой кожи в пределах 5,2–5,9. Вместе с тем между группами, в которых применялись локальные формы бен-

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 2

залкония хлорид, декспантенол в сочетании с местным и внутримышечным введением пентоксифиллина, не было обнаружено существенных различий.

Согласно результатам количественного определения щелочной фосфатазы крови у экспериментальных животных, которые приведены на рис. 4, в течение 5 дней с момента введения в эксперимент у всех крыс концентрация фермента в плазме нарастала. Статистически значимые различия получены при сравнении значений, достигнутых при применении мази «Левомеколь» и комбинации бензалкония хлорида, декспантенола в сочетании с местным или внутримышечным введением пентоксифиллина на 3 сутки ($p=1,28 \times 10^{-4}$ и $p=1,57 \times 10^{-4}$ соответственно). На 5 сутки при попарном сравнении величин первой и второй, второй и третьей, первой и третьей групп $p=1,74 \times 10^{-2}$, $p=3,36 \times 10^{-5}$ и $p=1,70 \times 10^{-5}$ соответственно. На 8 сутки в первой группе достигнут пиковый уровень щелочной фосфатазы, во второй и третьей группах было отмечено снижение концентрации фермента. Статистически значимые различия также отмечены при сопоставлении показателей первой и второй, второй и третьей, первой и третьей групп $p=6,88 \times 10^{-6}$, $p=1,27 \times 10^{-4}$ и $p=3,79 \times 10^{-2}$ соответственно. На 10 сутки во всех группах происходило снижение содержания щелочной фосфатазы в венозной крови. Достоверное суждение о динамике концентрации фермента можно сформулировать при сравнении значений, достигнутых при применении мази «Левомеколь» и бензалкония хлорида, декспантенола в сочетании с местным или внутримышечным введением пентоксифиллина ($p=6,88 \times 10^{-6}$ и $p=3,79 \times 10^{-2}$ соответственно).

Выводы. Использование при наружном лечении кожных ран в условиях ишемии комбинации бензалкония хлорида, декспантенола, пентоксифиллина характеризуется ускорением темпов регенерации, значительно превосходящим скорость заживления при топической антибактериальной терапии мазью «Левомеколь». Исследование не выявило преимуществ между местным и внутримышечным способами введения пентоксифиллина при применении в комбинации с бензалконием хлоридом и декспантенолом. На основании представленных выводов можно рекомендовать проведение дальнейших доклинических испытаний разработанной комбинации как средства для лечения кожных ран в условиях ишемии.

Литература / References

1. Архипов Д.В. Струйная оксигено-сорбционная обработка в лечении гнойных ран мягких тканей // Bulletin of Experimental &

Clinical Surgery. 2020. Т. 13, № 1. С. 41–45 / Arkhipov DV, Andreev AA, Atyakshin DA, Glukhov AA, Ostroushko AP. Struinaya oksigeno-sorbtsionnaya obrabotka v lechenii gnoinykh ran myagkikh tkanei [Inkjet oxygen-sorption treatment in local treatment of purulent soft tissue wounds]. Vestn Exp Clin Surg. 2020;13(1):41-5. Russian.

2. Белоусов Е.А., Петухова Е.П., Белоусова О.В. Анализ потребительского спроса средств, применяемых для местного лечения ран на локальном фармацевтическом рынке // Ученые записки Брянского государственного университета. 2020. №3 (19). С. 34–40 / Belousov EA, Petukhova EP, Belousova OV. Analiz potrebitel'skogo sprosа sredstv, primenyaemykh dlya mestnogo lecheniya ran na lokalnom farmatsevticheskom rynke [Analysis of consumer demand for drugs used for local wound treatment in the local pharmaceutical market]. Scientific notes of the Bryansk State University. 2020;3(19):34-40. Russian.

3. Дворянкова Е.В. Место декспантенола в общей клинической практике // Клиническая дерматология и венерология. 2020. №19(1). С. 82–86 / Dvoryankova EV. Mesto dekspantenola v obshchei klinicheskoi praktike [Place of dexpanthenol in clinical practice]. Clin Dermatol Venerol. 2020;19(1):82. Russian.

4. Зайцев А.И. Зайцева Л.Ю., Терехов А.Г. Фармакологическая характеристика мази «Левомеколь», препаратов бензалкония хлорида и декспантенола в аспекте лечения трофических язв. Студенческая научно-исследовательская лаборатория: итоги и перспективы: сборник научных трудов по материалам V Международной научной конференции, Курск, 26 мая 2022 года. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2022. С. 94–95 / Zaitsev AI, Zaitseva LYu, Terekhov A.G. Farmakologicheskaya kharakteristika mazi Levmekol', preparatov bensalkoniya khlorida i dekspantenola v aspekte lecheniya troficheskikh yazv [Pharmacological characteristics of Levomekol ointment, benzalkonium chloride and dexpanthenol preparations in the aspect of treatment of trophic ulcers]. Student Research Laboratory: results and prospects: collection of scientific papers based on the materials of the V International Scientific Conference, Kursk, May 26, 2022. Kursk: Kursk State University Medical University; 2022. Russian.

5. Терехов А.Г., Григорьян А.Ю., Мишина Е.С. Способ моделирования кожной раны в условиях ишемии. Пат.№ 2807383 Российская Федерация / Terekhov AG, Grigoryan AY, Mishina ES; inventors. Sposob modelirovaniya kozhnoi rany v usloviyakh ishemii [A method for modeling a skin wound in ischemic conditions]. Russian Federation patent 2807383. Russian.

6. Холназаров Б.А., Тураев Х.Х., Назаров Ю.Э. Синтез гидрогелей на основе биоматериала крахмала и натрий-карбоксиметилцеллюлозы // Universum: химия и биология. 2020. № 10. С. 57–60 / Kholnazarov BA, Turaev HH, Nazarov YE. Sintez gidrogelei na osnove biomateriala krakhmala i natriy-karboksimitilcellulozy [Synthesis of hydrogels based on starch biomaterial and sodium carboxymethylcellulose]. Universum: chemistry and biology. 2020;10:57-60. Russian.

7. Aghajani A, Kazemi, T., Enayatifard, R., Amiri, F.T., Narenji, M. Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020. № 151. P. 1–12 / Aghajani A, Kazemi T, Enayatifard R, Amiri FT, Narenji M. Investigating the skin penetration and wound healing properties of niosomal pentoxifylline cream. Eur J Pharm Sci. 2020;151:1-12.

8. Wagdi M.A., Salama A., El-Liethy M.A., Shalaby E.S. Comparative study of niosomes and spanlastics as a promising approach for enhancing benzalkonium chloride topical wound healing: In-vitro and in-vivo studies // Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2023. Vol. 84. P. 1–35 / Wagdi MA, Salama A, El-Liethy MA, Shalaby ES. Comparative study of niosomes and spanlastics as a promising approach for enhancing benzalkonium chloride topical wound healing: In-vitro and in-vivo studies. J Drug Deliv Sci Technol. 2023;84:1-35.

Библиографическая ссылка:

Терехов А.Г., Панкрушева Т.А., Чекмарева М.С., Мишина Е.С., Зайцев А.И., Борзенков А.Д., Токмаков А.Д., Григорьян А.Ю. Оценка эффективности комбинации бензалкония хлорида, декспантенола и пентоксифиллина в местном лечении кожных ран в условиях ишемии (экспериментальное исследование) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 10–13. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-10-13. EDN YDZNMU.

Bibliographic reference:

Terekhov AG, Pankrusheva TA, Chekmareva MS, Mishina ES, Zaitsev AI, Borzenkov AD, Tokmakov AD, Grigoryan AY. Otsenka effektivnosti kombinatsii benzalkoniya khlorida, dekspantenola i pentoksifillina v mestnom lechenii kozhnykh ran v usloviyakh ishemii (eksperimental'noe issledovanie) [Evaluation of the effectiveness of benzalkonium chloride, dexpanthenol and pentoxifylline combination in the local treatment of skin wounds in ischemic conditions (experimental study)]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:10-13. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-10-13. EDN YDZNMU. Russian.

УДК: 616.832-004.2-06:616.839:616.1-07-08 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-14-18 EDN MHSSJ



КОГНИТИВНЫЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Е.А. КАСИМОВА*, А.И. ЕРМОЛАЕВА**

*ООО КДЦ «Медиклиник», ул. Стасова, д. 7Б, г. Пенза, 440071, Россия

**ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Стасова, д. 8А, г. Пенза, 440060, Россия

Аннотация. Когнитивные, психопатологические и эмоциональные нарушения занимают далеко не последнее место в клинике рассеянного склероза. Депрессия – самое частое психическое расстройство при рассеянном склерозе, ее частота варьирует от 25 до 55% по данным различных авторов. Тревога встречается у четверти пациентов. Когнитивные нарушения наблюдаются у больных с данным заболеванием в 43–70% случаев. **Целью исследования** являлось изучение психоэмоциональных и когнитивных нарушений у больных рассеянным склерозом для более эффективной диагностики и лечения. **Материалы и методы исследования.** Проводилось изучение когнитивных и психоэмоциональных нарушений, а также выявление вегетативно-сосудистых расстройств у 73 пациентов с различным течением рассеянного склероза. Состав больных по возрасту был от 20 лет до 70 лет, средний возраст – 42,52±11,07 лет, из них 47 женщин и 26 мужчин. Длительность заболевания составила от 1 года до 35 лет. При постановке диагноза использовали международные критерии Мак Дональда за 2017 год. Изучение когнитивных и психоэмоциональных нарушений проводилось с помощью некоторых шкал оценки психического статуса и когнитивной дисфункции, использовались методы изучения неврологического и вегетативного статуса, такие как определения индекса Кердо и коэффициента Хильдебрандта, определение остаточной мочи, данные магнитно-резонансной томография головного и спинного мозга. **Результаты и их обсуждение.** Отмечается высокий процент нарушения когнитивных функций у больных с рассеянным склерозом, который составил 46,8% и психоэмоциональных нарушений, которые составили 39,7% больных с тревогой и 26,02% с депрессией. Обнаружено, что нет корреляционной связи между длительностью заболевания и присутствием у больных с рассеянным склерозом когнитивных и психоэмоциональных нарушений.

Ключевые слова: рассеянный склероз, когнитивные нарушения, психоэмоциональные нарушения, вегетативно-сосудистые расстройства.

COGNITIVE AND PSYCHOEMOTIONAL DISORDERS IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Е.А. KASIMOVA*, А.И. ERMOLAEVA**

*LLC Clinical Diagnostic Center “Mediklinik”, 7B Stasov Str., Penza, 440071, Russia

**Penza Institute for Advanced Training of Doctors - Federal State Budgetary Educational Institution of Supplementary Professional Education Russian Medical Academy of Lifelong Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Department of Neurology, 8A Stasov Str., Penza, 440060, Russia

Abstract. Cognitive, psychopathological and emotional disorders are not at the last place in the list of clinical symptoms of multiple sclerosis. Depression is the most common mental disorder in multiple sclerosis, with frequency of cases varying from 25 to 55% according to various authors. Anxiety occurs in a quarter of patients. Cognitive impairment is observed in patients with this disease in 43–70% of cases. **The purpose of the study** was to examine psychoemotional and cognitive disorders in patients with multiple sclerosis for more effective diagnosis and treatment. **Materials and methods of research.** The study of cognitive and psychoemotional disorders was carried out, as well as the identification of vegetative-vascular disorders in 73 patients with different courses of multiple sclerosis. Age composition of the patients was from 20 to 70 years, the average age was 42,52±11,07 years, including 47 women and 26 men. Duration of the disease ranged from 1 year to 35 years. The diagnosis was made using the international criteria of Mac Donald for 2017. The study of cognitive and psychoemotional disorders was performed with the help of some scales for assessment of mental status and cognitive dysfunction; methods of studying neurological and vegetative status, such as defining Kerdo index and Hildebrandt coefficient, considering residual urine volume and magnetic resonance imaging data of the brain and spinal cord were used as well. **Results and their discussion.** In multiple sclerosis patients there was observed a high percentage of impaired cognitive functions, accounted for 46,8%, and psychoemotional disorders, accounted for 39,7% in patients with anxiety and 26,02% in those with depression. It was found that there is no correlation between duration of the disease and occurrence of cognitive and psychoemotional disorders in patients with multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, cognitive disorders, psychoemotional disorders, vegetative-vascular disorders.

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое воспалительное демиелинизирующее заболевание, основанное на аутоиммунных и нейродегенеративных процессах, которое приводит к прогрессирующему поражению центральной нервной системы (ЦНС) [4]. Последнее время в мире РС страдают не менее 2,3 млн человек. И эти показатели продолжают расти,

захватывая все большие пространства как по территориальной распространённости, так и по возрасту (от детских форм до поздних дебютов) [6]. Когнитивные, психопатологические и эмоциональные нарушения занимают далеко не последнее место в клинике РС. Данные симптомы нередко серьезно снижают качество жизни больных.

Нейропсихологические изменения также влияют на эффективность медикаментозной терапии и реабилитации данных пациентов [1].

Еще Ж.М. Шарко, который впервые дал классическую клиническую картину РС с описанием патоморфологических изменений, отмечал в своих работах у этих больных выраженные нарушения со стороны психики. В конце XIX века подобные пациенты описывались им как слабоумные, апатичные, не понимающие тяжести своего состояния, не интересующиеся окружающим их миром, у них часто встречаются эйфория, насильственный смех и плач [3]. На данный момент нет такого понятия, как нервно-психические расстройства, характерные только для РС, но многие из них встречаются довольно часто у подобных больных. Их появления могут быть обусловлены очаговым поражением головного мозга, психологической реакцией на само заболевание, побочными эффектами терапии и всеми этими факторами вместе взятыми [7]. Психоэмоциональные расстройства и вегетативная дисфункция тесно связаны, что можно объяснить поражением гипоталамолимбикоретикулярного комплекса. А, вот, острые психотические расстройства достаточно редки при РС и встречаются лишь в 5-7% случаев при обострении основного заболевания [8]. Депрессия же – самое частое психическое расстройство при РС, ее частота варьирует от 25 до 55% по данным различных авторов, но, к сожалению, оно не диагностируется и у половины больных. На тревожное расстройство при РС обращается внимания еще реже, чем на депрессию. По данным различных источников литературы оно встречается у четверти пациентов, преимущественно у женщин. Также у больных с РС часто отмечаются обсессивно-компульсивные расстройства и панические атаки. Вегетативная дисфункция и нервно-психические расстройства имеют тесную связь и часто первая является следствием психических нарушений [9]. Длительное время эйфорию считали патогномичным симптомом РС, но затем исследования обнаружили, что у немалой части пациентов, несмотря на кажущуюся эйфоричность, присутствует скрытая депрессия. И в данный момент эйфории принадлежит лишь 13% случаев у больных РС [7].

Ранее нарушение когнитивных функций считалось не частым симптомом при РС. Последние крупные исследования доказали обратное. Оказывается, когнитивные нарушения встречаются у больных с данным заболеванием в 43-70% случаев, на любой стадии заболевания [13]. К тому же они могут сильно снижать трудоспособность пациента, даже при его хорошем физическом состоянии [10]. По некоторым исследованиям видно, что около трети больных не замечают своих когнитивных нарушений, причем данная проблема чаще встречается у больных с *вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом* (ВПРС), чем при *ремиттирующем течении* (РТ) РС

[14]. Есть и обратная ситуация, когда пациенты отмечают снижение памяти и внимания при отсутствии объективных нарушений, что обычно связано с депрессивным расстройством. При этом сохраняется гиподиагностика нарушений когнитивных функций. Необходимо определенное количество времени на проведение диагностических тестов и обученность персонала. К тому же существует проблема выбора информативных исследований когнитивных функций, которые не занимали бы много времени [2].

Когда, во второй половине XX века стало понятно, что когнитивную дисфункцию нельзя объяснить только поражением белого вещества, с внедрением новых методов исследований (МРТ и иммуногистохимия), стали появляться научные работы в которых выяснилось, что происходит также и поражение серого вещества, вплоть до больших очагов, включая нейраксональное повреждение и корковые очаги демиелинизации [5]. По данным некоторых авторов у 60-70% больных выявляются корковые очаги демиелинизации и они занимают около 15-30% серого вещества [11].

Известно, что к познавательным (когнитивным), то есть к высшим психическим функциям, кроме памяти и внимания, относятся также – интеллект, праксис, гнозис и речь.

Нарушения в когнитивной сфере больных РС очень разнообразны. Их может не быть даже при высоком балле EDSS и длительном течении заболевания, а бывает выраженный когнитивный дефицит уже на начальной стадии РС.

Тем не менее, отмечаются общие тенденции когнитивных нарушений у больных РС. *Во-первых*, снижение активационного обеспечения психических процессов. То есть, страдают подкорковые структуры мозга, включая их связи, что проявляется нарушением внимания, замедленностью мышления, быстрой истощаемостью и снижением памяти. *Во-вторых*, нарушение регуляторной деятельности, а также программирования и контроля разных видов деятельности, чем преимущественно занимаются лобные отделы мозга. Отсюда инертность, трудность переключения с одного вида деятельности на другое, нарушение произвольной регуляции речи, что проявляется снижением интеллекта. *В-третьих*, нарушения, связанные с поражением теменных, затылочных и височных отделов мозга, которые проявляются зрительной и зрительно-пространственной дисфункцией, и в меньшей степени, нарушением вербальных функций, то есть оперирование словами, анализ речевой информации и прочее. *В-четвертых*, часто выявляются симптомы, которые говорят о нарушении работы правого полушария, о чем свидетельствуют зрительная и зрительно-пространственная агнозия, снижение зрительной памяти (особенно на фигуры, которые трудно вербализуются) [1]. Поэтому и используется специфичный для РС тест символьных и

цифровых модальностей – *SDMT*, который оценивает внимание и скорость мышления на основе запоминания соответствующих цифрам девяти символов.

Один из самых ранних тестов, который пытались использовать для больных РС занимал по времени от 2 до 3 часов. Это была нейропсихологическая батарея Лурии-Небраска для пациентов с поражением лобных долей. На данный момент также подвергается сомнению стандартный тест *Mini-mental State Examination (MMSE)* и тест запоминания трех слов. Их считают малоинформативными при оценке когнитивной дисфункции у больных РС, так как не учитываются нейропсихологические особенности данных пациентов [12]. Мы также в своих исследованиях использовали эти тесты и получили интересные результаты, что не всегда они являются бесполезными.

Цель исследования – изучение психоэмоциональных и когнитивных нарушений у больных РС для более эффективной диагностики и лечения.

Материалы и методы исследования. Проводилось изучение когнитивных и психоэмоциональных нарушений, а также исследование вегетативного статуса, кожной температуры, расстройство функций тазовых органов. Психоэмоциональные расстройства выявлялись с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии *HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.)*. Когнитивные функции выявлялись при помощи краткой шкалы оценки психического статуса *MMSE*, которая представляет собой скрининг-тест для обнаружения когнитивных нарушений и включает в себя ориентировку в месте, времени, изучает счет и концентрацию внимания, выявляет нарушение речи, выполнение команд и чтения и письма. Для изучения когнитивных нарушений использовалось запоминание двух фраз. Этим методом оценивают влияние смысла материала на объем его запоминания, а затем сравнивают с тем, как запоминаются обследуемым разрозненные слова. Также с целью выявления когнитивной дисфункции использовался вышеупомянутый тест символьных и цифровых модальностей – *SDMT*.

Вегетативный статус исследовался с помощью определения вегетативного тонуса и вегетативной реактивности. Высчитывались индекс Кердо и коэффициент Хильдебрандта, проводилась ортоклиностагическая проба, исследовались висцеральные рефлексы (проба Штанге, рефлекс Геринга). Кожная температура измерялась медицинским электронным инфракрасным термометром *WF-1000, B. Well Swiss AG*. Нарушение мочеиспускания исследовалось с помощью опроса, определения остаточного объема мочи с использованием аппарата *BladderScan model: BVI 3000*. МРТ головного мозга больным с РС делали с контрастированием (Оптимарк 10,0 мл) на аппарате *Siemens Magnetom Avanto 1,5 T*.

Обследованы 73 пациента с подтвержденным диагнозом рассеянный склероз, с этой целью использовались международные критерии Мак Дональда от 2017 года [17].

Больные были разделены на три группы по типу течения, в зависимости от клинических форм заболевания: 1 группа – больные с *ремиттирующим рассеянным склерозом (PPC)*, 2 группа – с *первично-прогрессирующим рассеянным склерозом (ППРС)*, 3 группа с ВПРС. По степени тяжести больные с рассеянным склерозом по шкале *EDSS* разделились так: при ремиттирующем течении заболевания средний балл составил 2,48; при вторично-прогрессирующем течении заболевания 6,56 балла; при первично-прогрессирующем течении заболевания 5,42 балла. Ремиттирующее течение было диагностировано у 56,2% больных, вторично прогрессирующее – у 31,35% и первично-прогрессирующее течение у 12,3%.

Состав больных по возрасту был от 20 до 70 лет, из них 47 женщин и 26 мужчин. Средний возраст больных $42,52 \pm 11,07$ лет.

Длительность заболевания составила от 1 до 35 лет. В контрольной группе было 10 человек (3 мужчины и 7 женщин сопоставимого возраста) практически здоровых. Средний возраст контрольной группы составил $31,4 \pm 9,7$ лет; $p \leq 0,02$. Заболевание по степени тяжести оценивали по расширенной шкале оценки степени инвалидизации *EDSS (Expanded Disability Disease Score)*, показатели которой варьировали от 0,5 до 9 баллов.

По результатам исследования мы проводили статистическую обработку с определением критерия достоверности (*t*-критерия Стьюдента) и корреляционный анализ по методу Пирсона.

Результаты и их обсуждение. При обследовании больных с рассеянным склерозом выявились следующие симптомы: жалобы на головные боли – 50,7% случаев, боли в конечностях – 35,6% случаев, боли в спине – 39,7%, слабость в конечностях – 64,4%, жалобы на головокружение – 52,2%, неустойчивость при ходьбе – 78,1%, онемение различных частей тела – 76,7%, нарушение речи – 24,7%, поражение черепно-мозговых нервов – 60,3%, парезы в конечностях – 64,4%.

У 68,5% больных была обнаружена дисфункция тазовых органов в виде нарушения мочеиспускания.

Исследования по госпитальной шкале тревоги и депрессии *HADS* определили тревожные расстройства у 39,7% больных рассеянным склерозом и у 26,02% больных депрессивные нарушения. Среднее значение баллов тревоги составило $6,93 \pm 3,18$, депрессии $6,13 \pm 2,92$. В контрольной группе соответственно $4 \pm 1,67$; $3,1 \pm 1,37$ ($p < 0,001$). Если рассматривать процент тревоги и депрессии по группам больных, разделенных по клиническим формам РС, то в группе с ППРС процент депрессии достигал 80%, тревожные

расстройства преобладали в группе больных с РС – 46,4% больных.

Исследование когнитивных функций с помощью теста символьных и цифровых модальностей – *SDMT*, краткой шкалы оценки психического статуса *MMSE* и теста с запоминанием двух фраз выявило когнитивную дисфункцию у 46,8% больных рассеянным склерозом, причем в группе с ВПРС она достигала 62,5%, а в группе с ППРС доходила до 40%. У больных с РС нарушение когнитивных функций отмечалось у 22,4%. Вывод о когнитивной дисфункции делался на основании этих трех тестов сразу, так как учитывалась небольшая информативность краткой шкалы оценки психического статуса *MMSE*. В самом деле, рассогласование данных, когда эта шкала выявляла отсутствие когнитивных нарушений, а тест символьных и цифровых модальностей (*SDMT*) выявлял – существенные нарушения в 27,3% случаев. Но при этом *MMSE* выявил когнитивные нарушения у 36,3% больных рассеянным склерозом, что может быть связано с выраженными расстройствами данной сферы. Обратной же ситуации, когда шкала *MMSE* была бы более информативна, чем *SDMT*, выявлено не было, что действительно может судить о специфичности последнего теста для оценки когнитивных функций у больных с рассеянным склерозом.

Таблица

Когнитивные и нервно-психические расстройства у больных рассеянным склерозом по группам

Группы больных рассеянным склерозом	Количество больных	Тревожные расстройства	Депрессивные расстройства	Нарушение когнитивных функций
1. Ремиттирующее течение	41	46,4%	21,4%	22,4%
2. ВПРС	22	31,3%	12,5%	62,5%
3. ППРС	10	20%	80%	40%
Всего	73			

Среднее значение индекса Кердо у больных в общей группе составило: $-3,44 \pm 23,85$ ($p < 0,001$), в контрольной группе – $12,2 \pm 5,72$; с ремиттирующим течением РС составило $1,3 \pm 15,03$ ($p < 0,001$), с ВПРС: $-12,1 \pm 28,2$ ($p < 0,01$). При этом у 49,3% больных с длительностью заболевания более 10 лет отмечалась парасимпатикотония (индекс Кердо $-8,96$), у больных с длительностью заболевания до 1 года индекс Кердо составил $12,2$, что свидетельствует о симпатикотонии.

Средние значения коэффициента Хильдебрандта составили у больных РС в общей группе $4,18 \pm 0,94$, в контрольной группе $3,69 \pm 0,22$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о преобладании отсутствия рассогласования между работой дыхательной и сердечно-сосудистой систем у больных с рассеянным склерозом. Но у 23,3% больных отмечалась рассогласование между работой дыхательной и сердечно-сосудистой системы, и коэффициент Хильдебрандта

составил в среднем 5,25.

По результатам корреляционного анализа между нарушением когнитивных функций и степенью тяжести рассеянного склероза выявлено отсутствие связи, коэффициент корреляции составил 0,0766. Также отмечалось отсутствие связи между наличием тревоги и депрессии с длительностью заболевания (коэффициенты корреляции составили соответственно 0,1513 и 0,1961), не было связи между наличием тревоги с депрессией и тяжестью рассеянного склероза (коэффициенты корреляции составили соответственно 0,0083 и 0,1234), но выявлена прямая умеренная связь между диагностированными у данных больных тревожными и депрессивными расстройствами (коэффициент корреляции составил 0,3424).

По результатам корреляционного анализа между нарушением функций тазовых органов, включая императивные позывы и периоды неудержания мочи; нарушение опорожнения мочевого пузыря в виде задержки мочеиспускания; диссинергией работы детрузора и тревожно-депрессивными расстройствами, а также когнитивной дисфункцией тоже не было выявлено связи или связь была слабая (коэффициенты корреляции составили соответственно 0,0766; 0,1977 и 0,1658).

Выводы. Наши исследования подтвердили высокий процент выявления нарушения когнитивных функций у больных с рассеянным склерозом, который составил 46,8% и психоэмоциональных нарушений, которые составили 39,7% больных с тревогой и 26,02% с депрессией, причем депрессия в основном приходилась на больных с ППРС и достигала в этой группе 80%; определили зависимость между наличием у больного тревоги и депрессии.

При этом не выявлено корреляционной связи между длительностью заболевания и присутствием у больных с рассеянным склерозом когнитивных и психоэмоциональных нарушений, также этой связи не было получено и между тяжестью течения данной болезни и этих же расстройств.

Подтвердилась специфичность теста символьных и цифровых модальностей (*SDMT*) для больных рассеянным склерозом. Но данный тест невозможно провести у больных с выраженным нарушением зрения и затруднительно его выполнение при утраченной способности к письму, что нередко сопровождает больных с рассеянным склерозом, поэтому его сложно назвать универсальным для данного заболевания.

Нарушение когнитивных функций и психоэмоциональных расстройств у больных с рассеянным склерозом нуждаются в дальнейшем изучении. Необходима доработка или разработка более универсальных и специфичных тестов для определения когнитивной дисфункции у больных с рассеянным склерозом. Данные расстройства влияют на качество жизни и нуждаются в соответствующей коррекции, что у больных с рассеянным склерозом способствовало бы повышению эффективности лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература / References

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004 / Gusev EI, Zavalishin IA, Boiko AN. Rasseyannyi skleroz i drugie demielinizuyushchie zabolevaniya [Multiple sclerosis and other demyelinating diseases]. Moscow: Miklosh; 2004. Russian.
2. Кабаева А.Р., Бойко А.Н. Информативность нейропсихологических тестов при рассеянном склерозе // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12, №1S. С. 33–37. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-33-37 / Kabaeva AR, Boiko AN. Informativnost' neiropsikhologicheskikh testov pri rasseyannov skleroze. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika [The informativeness of neuropsychological tests in multiple sclerosis. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2020;12(1S):33-7. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-1S-33-37. Russian.
3. Коркина М.В., Мартынов Ю.С., Малков Г.Ф. Психические нарушения при рассеянном склерозе. М.: Издательство Университета дружбы народов, 1986 / Korkina MV, Martynov YuS, Malkov GF. Psikhicheskie narusheniya pri rasseyannov skleroze [Mental disorders in multiple sclerosis]. Moscow: Peoples' Friendship University Publishing House; 1986. Russian.
4. Рассеянный склероз. Продолжение учения. Под ред. проф. С.В. Лобзина, проф. В.И. Головкина; М.: Медпресс-информ, 2021 / Rasseyannyi skleroz. Prodolzhenie ucheniya [Multiple sclerosis. Continued teaching]. Edited by prof. SV Lobzin, prof. VI Golovkin: Moscow: Medpress-inform; 2021. Russian.
5. Хачанова Н.В. Что мы знаем о патологии серого вещества при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т. 118, №8-2. С. 18–22 / Khachanova NV. Chto my znamo o patologii serogo veshchestva pri rasseyannom skleroze. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. SS Korsakova. Spetsvypuski [What we know about grey matter pathology in multiple sclerosis. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues]. 2018;118(8-2):18-22. Russian.
6. Шацкова М.О., Сташук Г.А., Лиждвой В.Ю., Котов С.В. Когнитивная дисфункция и течение нейродегенеративного процесса у больных рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т. 118, №8-2. С. 29–34 / Shatskova MO, Stashuk GA, Lizhdvoi VYu, Kotov SV. Kognitivnaya disfunktsiya i techenie neurodegenerativnogo processa u bol'nykh rasseyannym sklerozom. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. SS Korsakova [Cognitive dysfunction and the course of the neurodegenerative process in patients with multiple sclerosis. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues]. 2018;118(8-2):29-34. Russian.
7. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз. Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2017 / Shmidt TE, Yakhno NN. Rasseyannyi skleroz. Rukovodstvo dlya vrachei [Multiple sclerosis. Guide for doctors]. М.: MEDpress-inform; 2017. Russian.
8. Якушина Т.И., Белова Ю.А. Психотические нарушения при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т. 118, №8-2. С. 110–115 / Yakushina TI, Belova YuA. Psikhoticheskie narusheniya pri rasseyannom skleroze [Psychotic disorders in multiple sclerosis]. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. Special issues. 2018;118(8-2):110-5. Russian.
9. Benito-Leon J., Mitchell A.J., Rivera-Navarro J., Morales-Gonzalez J.M. Impaired health-related quality of life predicts progression of disability in multiple sclerosis // Eur J Neurol. 2012. Vol. 20, N1. P. 79–86 / Benito-Leon J, Mitchell AJ, Rivera-Navarro J, Morales-Gonzalez JM. Impaired health-related quality of life predicts progression of disability in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2012;20(1):79-86.
10. Campbell J., Rashid W., Cercignani M., Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life // Postgrad Med J. 2017. Vol. 93, N1097. P. 143–147. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134071 / Campbell J, Rashid W, Cercignani M, Langdon D. Cognitive impairment among patients with multiple sclerosis: associations with employment and quality of life. Postgrad Med J. 2017;93(1097):143-7. DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134071.
11. Gilmore C.P., Donaldson I., Bo L., Owens T., Lowe J., Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009. Vol. 80, N2. P. 182–187 / Gilmore CP, Donaldson I, Bo L, Owens T, Lowe J, Evangelou N. Regional variations in the extent and pattern of grey matter demyelination in multiple sclerosis: a comparison between the cerebral cortex, cerebellar cortex, deep grey matter nuclei and the spinal cord. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009;80(2):182-7.
12. Kalb R., Beier M., Benedict R.H. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care // Mult Scler. 2018. Vol. 24, N13. P. 1665–1680. DOI: 10.1177/1352458518803785 / Kalb R, Beier M, Benedict RH. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Mult Scler. 2018;24(13):1665-80. DOI: 10.1177/1352458518803785.
13. Nourbakhsh B., Nunan-Saah J., Maghzi A.H. Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS // Mult Scler Relat Disord. 2016. Vol. 5. P. 47–52. DOI: 10.1016/j.msard.2015.10.010 / Nourbakhsh B, Nunan-Saah J, Maghzi AH. Longitudinal associations between MRI and cognitive changes in very early MS. Mult Scler Relat Disord. 2016;5:47-52. DOI: 10.1016/j.msard.2015.10.010.
14. Sherman T.E., Rapport L.J., Ryan K.A. Awareness of deficit in multiple sclerosis // J Clin Exp Neuropsychol. 2008. Vol. 30, N3. P. 301–311. DOI: 10.1080/13803390701380617 / Sherman TE, Rapport LJ, Ryan KA. Awareness of deficit in multiple sclerosis. J Clin Exp Neuropsychol. 2008;30(3):301-11. DOI: 10.1080/13803390701380617.

Библиографическая ссылка:

Касимова Е.А., Ермолаева А.И. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у больных рассеянным склерозом // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 14–18. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-14-18. EDN MHSSJJ.

Bibliographic reference:

Kasimova EA, Ermolaeva AI. Kognitivnye i psikhoemotsional'nye narusheniya u bol'nykh rasseyannym sklerozom [Cognitive and psychoemotional disorders in patients with multiple sclerosis.]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:14-18. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-14-18. EDN MHSSJJ. Russian.

УДК: 611.9, 618.2 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-19-23 EDN ADANKL



СОСТОЯНИЕ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С РАЗНЫМИ СОМАТОТИПАМИ

К.Г. ТОМАЕВА^{*, **, ****}, С.Н. ГАЙДУКОВ^{**}, Л.А. КОКОЕВ^{*, **, ****}, А.В. ТЕДЕЕВА^{****}

^{*}ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
ул. Пушкинская, д. 40, г. Владикавказ, 362019, Россия

^{**}ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Россия

^{***}ФГБУ НФНЦ «Владикавказский научный центр» РАН, ул. Вильямса, д. 1, с. Михайловское, РСО-А, 363110, Россия

^{****}ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова»,
ул. Ватутина, д. 44-46, г. Владикавказ, 362025, Россия

Аннотация. Цель исследования – изучить состояние плода у беременных женщин с учетом типа конституции. **Материалы и методы исследования.** Обследовали 155 беременных в возрасте 18-38 лет. У всех женщин на сроке гестации до 10 недель определяли тип телосложения по Р.Н. Дорохову. 45 женщин имели макросоматотип, 70 – мезо-, а 40 – микросоматотип. Всем женщинам на сроке гестации до 10 недель проводили биоимпедансный анализ. У всех обследованных беременных женщин в третьем триместре гестации производили кардиотокографию плода. Для оценки результатов кардиотокографии плода использована оценочная шкала *W.M. Fischer* в модификации Г.М. Савельевой, а также применяли автоматически рассчитанный показатель состояния плода. **Результаты и их обсуждение.** Повышенные значения показателя состояния плода, свидетельствующие о нарушении состояния плода, наиболее часто были выявлены у беременных женщин с макро- и микросоматотипом, в сравнении с мезосоматотипом. При проведении биоимпедансного анализа наименьшие значения процентного содержания скелетно-мышечной массы и наибольшие значения процентного содержания жировой массы были выявлены в группе беременных женщин с признаками гипоксии плода по данным кардиотокографии, в сравнении с лицами без признаков гипоксии плода. **Заключение.** У беременных женщин с макро- и микросоматотипом чаще наблюдаются нарушения состояния, гипоксия плода по данным кардиотокографии, в сравнении с мезосоматотипами. Проведенное исследование показывает, что изменения состояния плода зависят от разного уровня метаболических процессов у беременных женщин разных соматотипов, что частично подтверждается при применении биоимпедансного анализа.

Ключевые слова: беременность, биоимпедансный анализ, состояние плода, соматотип.

FETAL CONDITION IN PREGNANT WOMEN WITH DIFFERENT SOMATOTYPES

K.G. TOMAEVA^{*, **, ****}, S.N. GAIDUKOV^{**}, L.A. KOKOEV^{*, **, ****}, A.V. TEDEEVA^{****}

^{*}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North Ossetian state medical Academy”,
40 Pushkinskaya str., Vladikavkaz, 362019, Russia

^{**}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University”,
2 Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia

^{***}Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy
of Sciences”, 1 Williams str., Mikhailovskoye village, Prigorodny district, RNO-A, 363110, Russia

^{****}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “North Ossetian State University named after Kosta
Levanovich Khetagurov”, 44-46 Vatutina str., Vladikavkaz, 362025, Russia

Abstract. The aim of the study is to study the condition of the fetus in pregnant women, taking into account the somatotypes. **Materials and methods.** 155 pregnant women aged 18-38 years were examined. In all women up to 10 weeks of pregnancy, the somatotype was determined by the method of R.N.Dorokhov. 45 women had macrosomatotype, 70 meso- and 40 microsomatotype. Bioimpedance analysis was performed on all women up to 10 weeks of pregnancy. Fetal cardiotocography was performed in all examined pregnant women in the third trimester of gestation. To evaluate the results of fetal cardiotocography, the *W.M. Fischer* evaluation scale was used, modified by G.M. Savelyeva, and an automatically calculated fetal condition indicator was also used. **Results and their discussion.** Elevated values of the fetal condition indicator, indicating a violation of the fetal condition, were most often detected in pregnant women with macro- and microsomatotype, in comparison with mesosomatotype. During the bioimpedance analysis, the lowest values of the percentage of musculoskeletal mass and the highest values of the percentage of fat mass were found in the group of pregnant women with signs of fetal hypoxia according to cardiotocography, compared with persons without signs of fetal hypoxia. **Conclusion.** Pregnant women with macro- and microsomatotype are more likely to have disorders of the condition, fetal hypoxia according to cardiotocography, in comparison with mesosomatotypes. The conducted study shows that changes in fetal condition depend on different levels of metabolic processes in pregnant women of different somatotypes, which is partially confirmed by the use of bioimpedance analysis.

Keywords: pregnancy, bioimpedance analysis, fetal condition, somatotype.

Введение. В организме беременной женщины происходят функциональные изменения во всех органах и системах для поддержания нормального

функционирования системы «мать-плацента-плод», что является необходимым условием для благополучного вынашивания беременности. Различные

патологические процессы и состояния могут неблагоприятно воздействовать на систему «мать-плацента-плод», что может иметь негативные последствия как для плода, так и для новорожденного [1,5,6,8,10,14,15].

Ранняя диагностика и прогнозирование гипоксии плода продолжают оставаться актуальными проблемами перинатального акушерства. Длительное течение гипоксии плода может приводить к срыву адаптационных процессов у новорожденного, а также к отклонению физического, соматического развития. Своевременное диагностирование патологических изменений в системе «мать-плацента-плод», раннее выявление нарушения состояния плода, позволяет проводить ранние лечебно-профилактические мероприятия и, тем самым, улучшить перинатальные показатели.

В современных научных трудах всё чаще применяется биоимпедансный анализ, оценивающий жировой, мышечный компонент веса и другие параметры тела человека. Биоимпедансный анализ прост в выполнении и безопасен для людей любых возрастов, и заключается в измерении сопротивления тела человека электрическому току.

Научные исследования, подтверждающие сопряженность конституциональных особенностей и компонентов массы тела с возникновением патологических состояний и течением некоторых заболеваний, являются немаловажными [2,9,11-13]. В современных научных работах широко используется методика соматотипирования Р.Н. Дорохова, которая применяется в любом возрасте [3,4].

Недостаточно работ, в которых оценивается состояние плода у беременных женщин с учетом современных конституциональных особенностей.

Цель исследования – изучить состояние плода у беременных женщин с учетом типа конституции.

Материалы и методы исследования. Обследовали 155 беременных в возрасте 18-38 лет. У всех женщин на сроке гестации до 10 недель определяли тип телосложения по Р.Н. Дорохову. 45 (29,0%) женщин имели *макросоматотип* (МаС), 70 (45,2%) – *мезосоматотип* (МеС), а 40 (25,8%) – *микросоматотип* (МиС) [3,4].

Всем обследованным женщинам на сроке гестации до 10 недель проводили биоимпедансный анализ на портативном биоимпедансном анализаторе «МЕДАСС АВС-01» и анализаторе «Диамант-АИСТ», со встроенной компьютерной программой, с определением жировой и скелетно-мышечной массы.

В *исследование* включены беременные женщины, срок гестации у которых не превышал 10 недель при включении в исследование, у всех из них беременность была *одноплодной*, в соматическом анамнезе тяжелых заболеваний не было, все женщины подписали информированное добровольное согласие на включение в исследование.

У всех обследованных беременных женщин в третьем триместре гестации производили

кардиоотографию плода. Исследование проводилось на фетальном мониторе «УНИКОС» с автоматическим расчетом показателей. Для оценки результатов кардиоотографии плода была использована широко известная оценочная шкала *W.M. Fischer* с соавт. (1976), в модификации Г.М. Савельевой (1991), по которой выделяют пять признаков, каждый из которых оценивается от 0 до 2 баллов [10]. Суммарная оценка от 8 до 10 баллов указывает на нормальную сердечную деятельность, от 5 до 7 баллов – на начальные признаки нарушения, а 4 балла и меньше – на выраженные нарушения сердечной деятельности плода. Помимо того, для оценки состояния плода определяли показатель состояния плода, который автоматически рассчитывается с помощью кардиоотографа. Показатель состояния плода меньше 1,0 указывает на нормальное состояние плода, 1,01-2,0 – на начальные признаки нарушения, 2,01-3,0 – на выраженные нарушения, больше 3,0 – на резко выраженные (критические) нарушения состояния плода [10].

Для математической обработки данных применялась программа *STATGRAPHICSPlus 5,0*. Применяли *t*-критерий Стьюдента для выявления различий в группах, а также корреляционный анализ Пирсона.

Результаты и их обсуждение. При анализе соматического анамнеза у обследованных женщин выявлено, что болезни органов дыхания, такие как ринит, риносинусит, фарингит, ларингит, бронхит, а также заболевания мочевыделительной системы, такие как цистит, уретрит, мочекаменная болезнь, пиелонефрит, наиболее часто встречались у женщин с макро- и микросоматотипом, в сравнении с лицами с мезосоматотипом ($p < 0,05$). Болезни желудочно-кишечного тракта, такие как гастрит, энтерит, колит, наиболее часто встречались у женщин с микросоматотипом, в сравнении с другими соматотипами ($p < 0,05$) (рис. 1). При этом тяжелых соматических заболеваний в анамнезе у обследованных женщин не было.

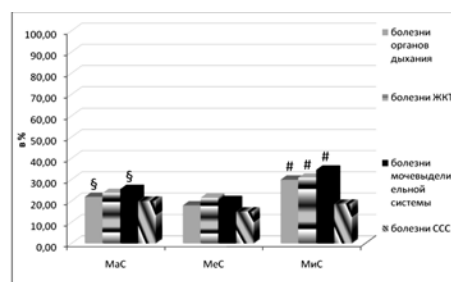


Рис. 1. Особенности соматического анамнеза у обследованных женщин

Примечание: # – различия между МеС и МиС типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$); § – различия между МаС и МиС типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$)

При анализе гинекологического анамнеза выявлено, что воспалительные процессы, такие как сальпингоофорит, вульвит, вагинит, наиболее часто

встречались у женщин с микросоматотипом, в сравнении с другими соматотипами ($p<0,05$). Нарушения менструального цикла наиболее часто встречались у женщин с макро- и микросоматотипом, в сравнении с лицами с мезосоматотипом ($p<0,05$). Миома матки чаще наблюдалась у женщин с макросоматотипом, в сравнении с другими соматотипами ($p<0,05$) (рис. 2).

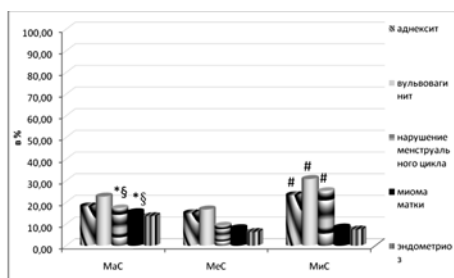


Рис. 2. Особенности гинекологического анамнеза у обследованных женщин

Примечание: * – различия между MaC и MeC типами телосложения статистически достоверны ($p<0,05$); # – различия между MeC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p<0,05$); § – различия между MaC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p<0,05$)

Кардиотокографические показатели плода у обследованных беременных женщин в сроке гестации после 32 недель представлены в табл. 1.

Таблица 1

Кардиотокографические показатели плода у обследованных беременных женщин в сроке гестации после 32 недель

	Соматотип женщин					
	MaC тип (n=45)		MeC тип (n=70)		MiC тип (n=40)	
	n	%	n	%	n	%
Оценка состояния плода с помощью определения показателя состояния плода (ПСП):						
ПСП<1,0	39*	86,7	66	94,3	33#	82,5
ПСП=1,01-2,0	5*	11,1	4	5,7	6#	15,0
ПСП=2,01-3,0	1	2,2	-	-	1	2,5
ПСП>3,0	-	-	-	-	-	-
Оценка состояния плода по шкале W.M. Fischer в модификации Г.М. Савельевой:						
8-10 баллов	39*	86,7	66	94,3	33#	82,5
5-7 баллов	6*	13,3	4	5,7	6#	15,0
4 балла и менее	-	-	-	-	1	2,5

Примечание: * – различия между MaC и MeC типами телосложения статистически достоверны ($p<0,05$); # – различия между MeC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p<0,05$); MaC – макросоматический тип; MeC – мезосоматический тип; MiC – микросоматический тип; ПСП – показатель состояния плода

Повышенные значения показателя состояния плода, свидетельствующие о нарушении состояния плода, наиболее часто были выявлены у беременных женщин с макро- и микросоматотипом, в сравнении с мезосоматотипом ($p<0,05$). Выраженные нарушения

состояния плода, характеризующиеся повышением показателя состояния плода от 2,01 до 3,0, были выявлены только у одной женщины с макросоматотипом и у одной женщины с микросоматотипом, тогда как у представительниц с мезосоматотипом наблюдались только начальные признаки нарушения состояния плода. Резко выраженных нарушений состояния плода, характеризующихся повышением показателя состояния плода выше 3,0, в нашем исследовании не наблюдалось.

При оценке состояния плода по шкале W.M. Fischer в модификации Г.М. Савельевой было выявлено, что суммарная оценка баллов меньше 8 чаще встречалась у беременных женщин с макро- и микросоматотипом, в сравнении с мезосоматотипом ($p<0,05$), и указывало на нарушение сердечной деятельности плода, что свидетельствует о наличии гипоксии.

При проведении биоимпедансного анализа было выявлено, что наименьшие значения процентного содержания скелетно-мышечной массы были выявлены в группе беременных женщин с признаками гипоксии плода по данным кардиотокографии, в сравнении с лицами без признаков гипоксии плода ($p<0,05$). Следует отметить, что у женщин с микросоматотипом процентное содержание скелетно-мышечной массы было наименьшее, в сравнении с другими соматотипами. В то же время в группе беременных женщин с признаками гипоксии плода по данным кардиотокографии были выявлены наибольшие значения процентного содержания жировой массы, в сравнении с лицами без признаков гипоксии плода ($p<0,05$). У женщин с макросоматотипом процентное содержание жировой массы было наибольшее, в сравнении с другими соматотипами (рис. 3).

Для прогнозирования у плода метаболического ацидоза была использована формула расчета кислотности pH плода, разработанная Vintzileos A. и Guzman E. (1996). [7]. При расчете по данной формуле значения pH плода выше 7,25 были чаще выявлены у беременных женщин с мезосоматотипом, что расценивалось как нормальное состояние плода, тогда как значения pH плода ниже 7,20 чаще наблюдались у беременных женщин с макро- и микросоматотипом, что свидетельствует о метаболическом ацидозе ($p<0,05$). Значения pH плода от 7,20 до 7,25 были выявлены примерно с одинаковой частотой у женщин всех соматотипов, и свидетельствовали о преацидозе (рис. 4).

При более детальном анализе полученных данных была выявлена корреляция между скелетно-мышечной массой женщин и показателем состояния плода ($r=-0,77$; $p<0,05$), между скелетно-мышечной массой женщин и рассчитанным pH плода ($r=0,85$; $p<0,05$), между жировой массой тела женщин и показателем состояния плода ($r=0,79$; $p<0,05$), между жировой массой тела женщин и рассчитанным pH плода ($r=-0,81$; $p<0,05$), между соматотипом женщин и показателем состояния плода ($r=-0,8$; $p<0,05$), и между соматотипом женщин и рассчитанным pH плода ($r=0,82$; $p<0,05$).

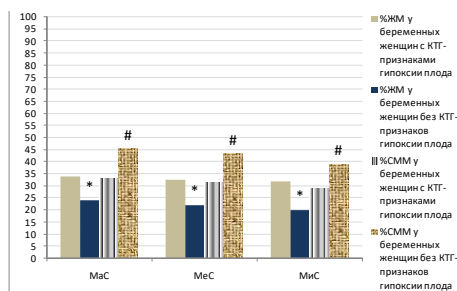


Рис. 3. Показатели биоимпедансного анализа у обследованных беременных женщин

Примечание: %СММ – процент скелетно-мышечной массы; %ЖМ – процент жировой массы; КТГ – кардиотокография; * – различия %ЖМ между группой беременных женщин без КТГ-признаков гипоксии плода и группой беременных женщин с КТГ-признаками гипоксии плода статистически достоверны ($p < 0,05$); # – различия % СММ между группой беременных женщин без КТГ-признаков гипоксии плода и группой беременных женщин с КТГ-признаками гипоксии плода статистически достоверны ($p < 0,05$)

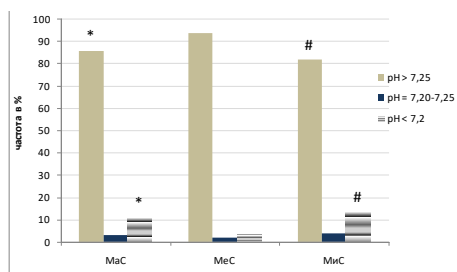


Рис. 4. Показатели кислотности рН плода у обследованных беременных женщин

Примечание: * – различия между MaC и MeC типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$); # – различия между MeC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$)

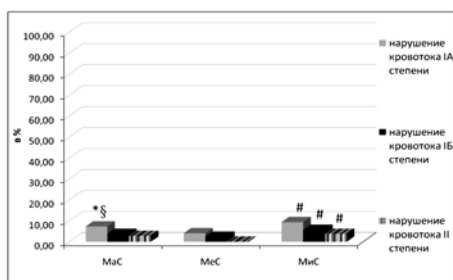


Рис. 5. Нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод» у обследованных беременных женщин

Примечание: * – различия между MaC и MeC типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$); # – различия между MeC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$); § – различия между MaC и MiC типами телосложения статистически достоверны ($p < 0,05$)

Следует отметить, что плацентарная недостаточность при настоящей беременности чаще выявлена у женщин с макро- и микросоматотипом, в сравнении с лицами с мезосоматотипом, в 8 (17,8%), 8 (20,0%) и 6 (8,6%) случаях, соответственно ($p < 0,05$). Нарушение кровотока по данным доплерометрического

исследования в системе «мать-плацента-плод» также чаще выявлено у женщин с макро- и микросоматотипом, в сравнении с лицами с мезосоматотипом ($p < 0,05$) (рис. 5). Необходимо отметить, что нарушения кровотока III степени в системе «мать-плацента-плод» у обследованных женщин не было выявлено.

Преждевременные роды чаще наступили у женщин с микросоматотипом, в 5 (12,5%) случаях, тогда как у женщин с макросоматотипом – в 4 (8,9%) случаях, а у лиц с мезосоматотипом – в 4 (5,7%) случаев ($p < 0,05$). Гипоксически-ишемическая энцефалопатия была чаще выявлена у новорожденных, рожденных от женщин с макро- и микросоматотипом, в 4 (8,9%) и 4 (10,0%) случаях, соответственно, в сравнении с мезосоматотипом, в 3 (4,3%) случаях ($p < 0,05$).

Проведенное исследование подтверждает наличие различий в состоянии плода у беременных женщин с разными соматотипами. В предыдущих исследованиях, проведенных нами, также было показано, что у женщин с разными соматотипами течение беременности различалось, что также влияет на состояние плода и перинатальные исходы [12,13].

Так, у беременных женщин с макро- и микросоматотипом чаще наблюдались нарушения состояния плода по данным кардиотокографии, что коррелировало с показателями биоимпедансного анализа, который показал снижение скелетно-мышечной массы и повышение жировой массы среди этих групп женщин, что приводит к изменению метаболических процессов, и следовательно к ряду особенностей течения беременности, что напрямую воздействует на состояние плода и перинатальные исходы.

Заключение. У беременных женщин с макро- и микросоматотипом чаще наблюдаются нарушения состояния, гипоксия плода по данным кардиотокографии, в сравнении с мезосоматотипами. Проведенное исследование показывает, что изменения состояния плода зависят от разного уровня метаболических процессов у беременных женщин разных соматотипов, что частично подтверждается при применении биоимпедансного анализа.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России (протокол № 5.7 от 08.12.2015г.).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee under the NOSMA (Protocol No. 5.7 of 08.12.2015).

Литература / References

1. Атласов В.О., Гайдуков С.Н., Прохорович Т.И. Современные направления совершенствования перинатальной помощи у женщин с ожирением // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. 56, № 4. С. 46–51. / Atlasov VO, Gaidukov SN, Prokhorovich TI. Sovremennye napravleniya sovershenstvovaniya perinatal'noy pomoshchi u zhenshchin s ozhireniem [Modern directions of improving perinatal care in women with adiposity]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2007;56(4):46-51. Russian.

2. Гайдуков С.Н., Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н. Частота послеродовых кровотечений у женщин разных соматотипов // Педиатр. 2019. Т. 10, № 1. С. 37–41. DOI: 10.17816/PED10137-41 / Gaidukov SN, Tomaeva KG, Komissarova EN. S chastota poslerodovoy krovotecheniy u zhenshchin raznykh somatotipov [The frequency of postpartum hemorrhage in women with different somatotypes]. Pediatrician. 2019;10(1):37-41. DOI: 10.17816/PED10137-41. Russian.

3. Дорохов Р.Н. Опыт использования оригинальной метрической схемы соматотипирования в спортивно-морфологических исследованиях // Теория и практика физической культуры. 1991. № 1. С. 14–20 / Dorokhov RN. Opyt ispol'zovaniya original'noy metrichekskoy skhemy somatotipirovaniya v sportivno-morfologicheskikh issledovaniyakh [Experience in using the original metric somatotyping scheme in sports and morphological studies]. Teoriya i praktika fizicheskoy kultury. 1991;1:14-20. Russian.

4. Дорохов Р.Н., Чернова В.Н., Бубненко О.М. Характер распределения жировой массы тела лиц различного возраста мужского и женского пола // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2015. № 9. С. 91–96. DOI: 10.5930/ISSN.1994-4683.2015.09.127.P91-96 / Dorokhov RN, Chernova VN, Bubnenkova OM. Karakter raspredeleniya zhirovoj massy tela lic razlichnogo vozrasta muzhskogo i zhenskogo pola [Nature of distribution of fatty body weight among the people at various ages both male and female]. Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta. 2015;9:91-96. DOI: 10.5930/ISSN.1994-4683.2015.09.127.P91-96. Russian.

5. Кокоев Л.А. Изучение химиопрофилактической активности полисахаридов аира болотного на модели канцерогенеза печени и пищевода // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16, № 5. С. 43–44 / Kokoev LA. Izuchenie himioprolifakticheskoy aktivnosti polisaharidov aira bolotnogo na modeli kancerogeneza pecheni i pishchevoda [Study of chemopreventive activity of calamus polysaccharides on the model of liver and esophagus carcinogenesis]. Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2017;16(5):43-44. Russian.

6. Кокоев Л.А., Томаева К.Г. Изучение модели прогнозирования риска развития рака печени, индуцированного N-нитрозодиэтиламином в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-1.pdf> (дата обращения 10.01.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-1. EDN NGLENJ / Kokoev LA, Tomaeva KG. Izuchenie modeli prognozirovaniya riska razvitiya raka pecheni, inducirovannogo N-nitrozodijetilaminom v jeksperimente [Study of the model for predicting the risk of development of liver cancer induced by N-nitrozodiethylamine in the experiment]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2023 [cited 2023 Jan 10];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-1. EDN NGLENJ.

7. Макаров И.О., Юдина Е.В. Кардиотокография при беременности и в родах. Москва: МЕДпресс-информ, 2016. 112 с. / Makarov IO,

Yudina EV Kardiotokografiya pri beremennosti i v rodah [Cardiotocography during pregnancy and childbirth]. Moscow: MEDpress-inform; 2016. Russian.

8. Орел В.И., Гайдуков С.Н., Резник В.А. Стационарзамещающие технологии в акушерстве. Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2002. 120 с. / Orel VI, Gaidukov SN, Reznik VA. Stacionarzameshchayushchie tekhnologii v akusherstve [Inpatient replacement technologies in obstetrics]. Sankt-Peterburg: SPbGPMU; 2002. Russian.

9. Панасюк Т.В., Комиссарова Е.Н. Особенности биологической зрелости детей в зависимости от соматотипа // Морфология. 2009. Т. 136, № 4. С. 79. / Panasyuk TV, Komissarova EN. Osobennosti biologicheskoy zrellosti detej v zavisimosti ot somatotipa [Features of biological maturity of children depending on the somatotype]. Morphology. 2009;136(4):79. Russian.

10. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1080 с. / Savel'eva GM, Suhih GT, Serov VN. Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo [Obstetrics: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. Russian.

11. Томаева К.Г. Предикторы гипотонии матки в раннем послеродовом периоде у женщин с учетом соматотипа // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №3. С. 10–14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14 / Tomaeva KG. Prediktory gipotonii matki v rannem poslerodovom periode u zhenshchin s uchetoм somatotipa [Predictors of uterine hypotonia in the early postpartum period in women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2021;3:10-14. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-3-10-14. Russian.

12. Томаева К.Г. Прогноз преждевременных родов у женщин с учетом типа телосложения // Вестник новых медицинских технологий. 2021. №2. С. 5–9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-5-9 / Tomaeva KG. Prognoz prezhdvremennykh rodov u zhenshchin s uchetoм tipa teloslozheniya [Prognosis of preterm birth in women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2021;2:5-9. DOI: 10.24412/1609-2163-2021-2-5-9. Russian.

13. Томаева К.Г., Комиссарова Е.Н., Кокоев Л.А. Прогноз железодефицитной анемии у беременных с разными соматотипами // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70, № 2. С. 83–89 / Tomaeva KG, Komissarova EN, Kokoev LA. Prognoz zhelezodeficitnoj anemii u beremennykh s raznymi somatotipami [Prognosis of iron deficiency anemia in pregnant women with different somatotypes]. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2021;70(2):83-9. DOI: 10.17816/JOWD46387. Russian.

14. Хабаров С.В., Денисова О.В., Девиченский В.М. Роль молекулярно-генетической неинвазивной лабораторной диагностики в профилактике резус-конфликтной беременности // Медицинский алфавит. Серия «Современная лаборатория». 2019. Т. 3, № 22 (397). С. 78–83 / Khabarov SV, Denisova OV, Devichensky VM. Rol' molekulyarno-geneticheskoy neinvazivnoy laboratornoj diagnostiki v profilaktike rezus-konfliktnoj beremennosti [The role of molecular genetic noninvasive laboratory diagnostics in the prevention of Rh-conflict pregnancy]. Medical ABC. "Modern laboratory" series. 2019;3(22):78-83. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-3-22(397)-78-83. Russian.

15. Янкевич Ю.В., Лих Н.А., Сукрут Н.В. Беременность и роды у женщин группы медико-социального риска // Мать и дитя. 2000. С. 33–34 / Yankevich YUV, Lih NA, Sukrut NV. Beremennost' i rody u zhenshchin gruppy mediko-social'nogo riska [Pregnancy and childbirth in women at medical and social risk]. Mat' i ditya [Mother and child]. 2000: 33-4. Russian.

Библиографическая ссылка:

Томаева К.Г., Гайдуков С.Н., Кокоев Л.А., Тедеева А.В. Состояние плода у беременных женщин с разными соматотипами // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 19–23. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-19-23. EDN ADANKL.

Bibliographic reference:

Tomaeva KG, Gaidukov SN, Kokoev LA, Tedeeva AV. Sostoyanie ploda u beremennykh zhenshchin s raznymi somatotipami [Fetal condition in pregnant women with different somatotypes]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:19-23. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-19-23. EDN ADANKL. Russian.

УДК: 614.23:616.314(616.899) DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-24-27 EDN VTDSPC

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ИНТЕНСИВНОСТЬ КАРИЕСА ЗУБОВ СРЕДИ ДЕТЕЙ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ**

З.К. МАХМУДОВА, Х.О. ОМАРОВА, С.Х. КУРБАНОВА, Г.М.-А. БУДАЙЧИЕВ, М.Д. ШАНАВАЗОВА

ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Россия

Аннотация. Исследование распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей с умственной отсталостью показывает, что эта группа детей сталкивается с особыми проблемами в области орального здоровья. Из-за ограничений в способности к выполнению ежедневных гигиенических процедур, которые могут влиять на состояние зубов и десен, дети с умственной отсталостью требуют особого внимания со стороны родителей и медицинских специалистов. **Целью настоящей работы** является оценка распространенности и интенсивности кариеса зубов в данной группе, а также выявление факторов риска его развития. **Материал и методы исследования.** В исследовании приняли участие 150 детей в возрасте от 6 до 14 лет с различной степенью умственной отсталости, проходящих обучение в специализированных образовательных учреждениях города Махачкалы. **Результаты и их обсуждение.** Результаты свидетельствуют о чрезвычайно высоком уровне заболеваемости кариесом: распространенность составила 88%, среднее значение КПУ=7,4. Ведущими факторами риска являются низкий уровень гигиены, дисбиоз ротовой полости и ослабление местной защиты. **Заключение.** Полученные данные целесообразно использовать для разработки специализированных программ профилактики кариеса у детей с интеллектуальными нарушениями с акцентом на оптимизацию гигиены и микробиоценоза полости рта.

Ключевые слова: кариес, распространенность кариеса, интенсивность кариеса, гигиена полости рта, профилактика кариеса.

PREVALENCE AND INTENSITY OF DENTAL CARIES AMONG CHILDREN WITH MENTAL RETARDATION

Z.K. MAKHMUDOVA, H.O. OMAROVA, S.H. KURBANOVA, G.M.-A. BUDAICHIEV, M.D. SHANAVAZOVA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Dagestan State Medical University",
Lenina str., 1, Makhachkala, 367000, Russia,*

Abstract. A study of the prevalence and intensity of dental caries in children with mental retardation shows that this group of children faces special problems in the field of oral health. Due to limitations in the ability to perform daily hygiene procedures that can affect the condition of teeth and gums, children with mental retardation require special attention from parents and medical professionals. **The purpose of this work** is to assess the prevalence and intensity of dental caries in this group, as well as to identify risk factors for its development. **Research materials and methods.** The study involved 150 children aged 6 to 14 years with varying degrees of mental retardation who are studying in specialized educational institutions in the city of Makhachkala. **The results and their discussion.** The results indicate an extremely high incidence of caries: the prevalence was 88%, the average CPI value is 7.4. The leading risk factors are low hygiene, oral dysbiosis and weakening of local protection. **Conclusion.** It is advisable to use the obtained data to develop specialized programs for the prevention of caries in children with intellectual disabilities with an emphasis on optimizing hygiene and microbiocenosis of the oral cavity.

Keywords: caries, caries prevalence, caries intensity, oral hygiene, caries prevention.

Введение. Кариес зубов является одной из наиболее распространенных стоматологических проблем как среди детей, так и среди взрослых. Однако у детей с умственной отсталостью распространенность и тяжесть кариеса значительно выше, чем в популяции в целом [4]. По разным данным, у более чем 80% детей с умственной отсталостью диагностируется кариес зубов. Этот показатель значительно превышает аналогичный среди детей с нормальным интеллектуальным развитием. Кроме того, у детей с умственной отсталостью кариес протекает более тяжело и приводит к ранней потере зубов [2]. Высокая распространенность и тяжесть кариеса у этой категории детей обусловлены целым рядом факторов [15]. Во-первых, у таких детей часто отмечаются нарушения гигиены полости рта и затруднен самостоятельный уход за зубами [13]. Во-вторых, многие дети с умственной

отсталостью получают медикаментозное лечение препаратами, имеющими кариесогенное действие [7]. В-третьих, у части таких пациентов наблюдаются расстройства пищевого поведения и предпочтение кариесогенной пищи. Однако несмотря на очевидно высокие показатели кариеса зубов у детей с умственной отсталостью, данных о факторах риска его развития в этой группе крайне мало. Большинство исследований фокусируются на изучении причин кариеса у детей в целом или у взрослых. Специфические факторы, влияющие на возникновение и развитие кариеса именно у детей с нарушениями интеллекта, практически не изучены [3]. Между тем, без понимания особенностей патогенеза кариеса у этой категории пациентов невозможна разработка эффективных средств его профилактики и лечения. Существующие на сегодняшний день подходы оказываются мало

результативными, о чем свидетельствуют показатели распространенности кариеса [1].

Таким образом, проблема высокого уровня заболеваемости кариесом среди детей с умственной отсталостью стоит очень остро. Однако причины этого феномена изучены явно недостаточно [12]. Необходимо проведение специальных клинических и лабораторных исследований для выявления специфических факторов, влияющих на возникновение и развитие кариеса в данной группе [11]. Результаты таких исследований позволят оптимизировать меры профилактики и повысить эффективность лечения этого распространенного заболевания среди детей с умственной отсталостью.

Целью настоящей работы является оценка распространенности и интенсивности кариеса зубов среди детей с умственной отсталостью.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 150 детей в возрасте от 6 до 14 лет с различной степенью умственной отсталости, проходящих обучение в специализированных образовательных учреждениях города Махачкалы. Критериями исключения являлись наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний и невозможность адекватной оценки состояния полости рта. Всем детям было проведено обследование полости рта с оценкой интенсивности кариеса по индексу КПУ (кариес+пломба+удален). Также оценивали гигиену полости рта с помощью индекса Грин-Вермиллиона, наличие зубного налета и камня. Лабораторно определяли состав микрофлоры полости рта методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также оценивали биохимические параметры ротовой жидкости: скорость слюноотделения, уровень иммуноглобулина А, активность лизоцима и лактоферрина. Статистическая обработка результатов включала методы описательной статистики, а также корреляционный и регрессионный анализ для выявления взаимосвязей между показателями интенсивности кариеса и возможными факторами риска его развития. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ *Statistica v.10*. Данный дизайн исследования позволит оценить распространенность и тяжесть кариеса у обследованной категории детей, а также выявить взаимосвязи между стоматологическим статусом и возможными факторами риска с учетом особенностей физического и нервно-психического развития этой группы.

Результаты и их обсуждение. При обследовании 150 детей с умственной отсталостью кариес зубов был выявлен у 132 человек (88%). При этом среднее значение КПУ составило $7,4 \pm 3,2$, что указывает на высокую интенсивность кариозного процесса. Были получены достоверные различия в показателях КПУ между возрастными группами. Наименьшая

интенсивность кариеса наблюдалась в группе детей 6-8 лет ($4,1 \pm 1,9$), тогда как в группе 12-14 лет этот показатель был существенно выше ($9,8 \pm 2,1$). При анализе компонентов КПУ установлено, что на долю кариозных полостей приходилось в среднем 5,2 зуба, на долю пломб – 2,1 зуба, а удаленных по причине осложнений кариеса – 0,3 зуба. Уровень гигиены полости рта оценивали у всех 150 детей с использованием упрощенного индекса Грин-Вермиллиона (табл. 1).

Таблица 1

Оценка гигиены полости рта по индексу Грин-Вермиллиона

Уровень гигиены	Кол-во детей	Доля детей, %
Хороший	11	7%
Удовлетворительный	42	28%
Неудовлетворительный	97	65%
Итого	150	100%

Как видно из таблицы, у подавляющего большинства детей (65%) гигиена полости рта была неудовлетворительной. Лишь 7% детей продемонстрировали хороший уровень. Между показателями индекса гигиены и индекса КПУ была выявлена достоверная обратная корреляционная связь ($r = -0,67$, $p < 0,01$). Это указывает на то, что с ухудшением гигиены полости рта отмечается повышение интенсивности кариеса.

Для оценки количественного и качественного состава микрофлоры полости рта был использован метод ПЦР. Были проанализированы уровни как сапрофитных микроорганизмов (*S. sanguinis*, *S. oralis*), так и патогенных – *S. mutans* и *Lactobacillus spp.*, играющих ключевую роль в развитии кариеса. Результаты анализа показали снижение общей обсемененности микроорганизмами у 79% обследованных детей. Уменьшение количества сапрофитов наблюдалось у 88% детей, патогенных бактерий – у 91%. При этом дисбаланс соотношения сапрофитов и патогенов (коэффициент *S. sanguinis/S. mutans* менее 1,0) был выявлен у 94% пациентов.

Был проведен анализ основных биохимических факторов ротовой жидкости, играющих важную роль в поддержании гомеостаза и иммунитета полости рта (табл. 2).

Таблица 2

Биохимические показатели ротовой жидкости у обследованных детей

Показатель	Среднее значение	Отклонение от нормы
Скорость слюноотделения, мл/мин	$0,3 \pm 0,1$	Снижено
Лизоцим, ед/л	$2,1 \pm 0,4$	Снижено
Лактоферрин, мг/л	$1,9 \pm 0,3$	Снижено
sIgA, г/л	$0,52 \pm 0,07$	Снижено

Как видно из представленных данных, у обследованных детей выявлено достоверное снижение всех анализируемых факторов ротовой жидкости, что

указывает на ослабление как местных факторов неспецифической защиты, так и иммунитета полости рта. Эти изменения могут играть существенную роль в патогенезе кариеса у детей с умственной отсталостью.

Полученные в нашем исследовании данные о высоком уровне распространенности и интенсивности кариеса среди детей с умственной отсталостью согласуются с результатами ряда других авторов. Так, в исследовании Wang C. et al. у 80% обследованных детей с нарушениями интеллекта был выявлен кариес зубов, при этом среднее значение КПУ составило 7,9 [14]. Близкие значения показателя КПУ (8,2) были получены в работе Pieper K. et al. на выборке из 152 детей с синдромом Дауна [10].

В то же время в общей детской популяции, по данным ВОЗ, средний КПУ варьирует от 1,7 до 3,5 в различных странах и регионах (WHO, 2012). То есть по сравнению с популяционными показателями, уровень кариеса у детей с нарушениями интеллекта значительно выше [6]. Исходя из полученных в ходе исследования данных, основными направлениями профилактики кариеса у детей с умственной отсталостью должны стать мероприятия, направленные на повышение уровня гигиены полости рта и оптимизацию микробиоценоза [9]. В частности, целесообразно внедрение специальных образовательных программ для этой категории детей и их родителей, демонстрирующих методы и средства эффективного поддержания гигиены полости рта. Также важным является обеспечение детей средствами гигиены (зубные щетки, пасты, ополаскиватели), возможно на льготной основе [5]. Другим перспективным направлением представляется использование пробиотических препаратов и/или пребиотиков с доказанным эффектом в отношении предупреждения кариеса. Это позволит скорректировать выявленный дисбаланс микрофлоры полости рта у детей с умственной отсталостью и снизить риск развития стоматологической патологии [8].

Заключение:

1. У детей с умственной отсталостью отмечается чрезвычайно высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов: средний показатель КПУ составляет 7,4, что значительно превышает популяционные значения.

2. Основными факторами риска развития кариеса в данной группе являются низкий уровень гигиены полости рта, дисбактериоз слизистой оболочки и снижение местных факторов неспецифической защиты.

3. Полученные данные целесообразно использовать для разработки специализированных программ профилактики кариеса у детей с нарушениями интеллекта с акцентом на оптимизацию гигиены и микробиоценоза полости рта.

4. Требуется дальнейшее изучение других

возможных факторов риска развития стоматологической патологии у этой уязвимой группы детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Литература / References

1. Сатыго Е.А., Реутская К.В. Анализ структуры заболеваемости кариесом у детей с различной соматической патологией // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017. №3. С. 80–85 / Satygo EA, Reutskaya KV. Analiz struktury zaboлеваemosti kariesom u detei s razlichnoi somaticheskoi patologiei [Analysis of the structure of caries morbidity in children with various somatic pathologies]. Bulletin of North-West State Medical University of I.I. Mechnikov. 2017;3:80-5. Russian.
2. Смолина А.А., Кунин В.В., Вечеркина Ж.В., Чиркова Н.В., Корещкая И.В. Оценка организационных мероприятий, направленных на снижение заболеваемости детей кариесом // Вестник новых медицинских технологий. 2017. №2. С. 172–177 / Smolina AA, Kunin VV, Veчеркина ZhV, Chirkova NV, Koretskaya IV. Otsenka organizatsionnykh meropriyatiy, napravlennykh na snizhenie zaboлеваemosti detey kariesom [assessment of organizational measures to reduce morbidity of children with caries]. Journal of New Medical Technologies. 2017;2:172-7. Russian.
3. Смоляр Н.И., Чухрай Н.Л. Анализ распространенности кариеса зубов у детей с помощью индекса ВОЗ // Стоматология. 2015. №6. С. 41–44 / Smolyar NI, Chukhray NL. Analiz rasprostranennosti kariesa zubov u detei s pomoshch'yu indeksa VOZ [Analysing the prevalence of dental caries in children using the WHO index]. Dentistry. 2015;6:41-4. Russian.
4. Хадыева М.Н. Клинико-статистический анализ заболеваемости детей кариесом зубов с учетом типа семьи и морфофункционального развития ребенка // Международный научно-исследовательский журнал. 2023. №8. С. 72 / Khadyeva MN. Kliniko-statisticheskii analiz zaboлеваemosti detei kariesom zubov s uchetom tipa sem'i i morfofunktsional'nogo razvitiya rebenka [Clinical and statistical analysis of the incidence of dental caries in children with regard to family type and morphofunctional development of the child]. International scientific and research journal. 2023;8:72. Russian.
5. Abanto J., Carvalho T.S., Mendes F.M., Wanderley M.T., Bönecker M., Raggio D.P. Impact of oral diseases and disorders on oral health-related quality of life of children with cerebral palsy // Spec Care Dentist. 2011. Vol. 31, N6. P. 179–186 / Abanto J, Carvalho TS, Mendes FM, Wanderley MT, Bönecker M, Raggio DP. Impact of oral diseases and disorders on oral health-related quality of life of children with cerebral palsy. Spec Care Dentist. 2011;31(6):179-86.
6. Jankauskienė B., Narbutaitė J., Kubilius R., Gleiznys A. Relationship between parental stress and caries experience in preschool children with and without disabilities // Medicina (Kaunas). 2019. Vol. 55, N2. P. 21 / Jankauskienė B, Narbutaitė J, Kubilius R, Gleiznys A. Relationship between parental stress and caries experience in preschool children with and without disabilities. Medicina (Kaunas). 2019;55(2):21.
7. Lucas A.N., Nascimento G.G., Garib D.G., Ferreira F.M., Rosenblatt A. Enamel defects and caries prevalence in children with Down syndrome // Spec Care Dentist. 2018. Vol. 38, N5. P. 293–299 / Lucas AN, Nascimento GG, Garib DG, Ferreira FM, Rosenblatt A. Enamel defects and caries prevalence in children with Down syndrome. Spec Care Dentist. 2018;38(5):293-9.
8. Mitsea A.G., Karidis A.G., Donta-Bakoyianni C., Spyropoulos N.D. Oral health status in Greek children and teenagers, with disabilities // J Clin Pediatr Dent. 2011. Vol. 26, N1. P. 111–118 / Mitsea AG, Karidis AG, Donta-Bakoyianni C, Spyropoulos ND. Oral health status in Greek children and teenagers, with disabilities. J Clin Pediatr Dent. 2011;26(1):111-8.
9. Nelson L.P., Getzin A., Graham D., Zhou J., Wagle E.M., McQuiston J., McLaughlin S., Govind A., Sadof M., Huntington N. Unmet dental needs and barriers to care for children with significant special health care needs // Pediatr Dent. 2011. Vol. 33, N1. P. 29–36 / Nelson LP, Getzin A, Graham D, Zhou J, Wagle EM, McQuiston J, McLaughlin S, Govind A, Sadof M, Huntington N. Unmet dental needs and barriers to care for children with significant special health care needs. Pediatr Dent. 2011;33(1):29-36.
10. Pieper K., Dirks B., Kessler P. Caries, oral hygiene and

periodontal disease in patients with Parkinson's disease // *Neurodegener Dis Manag.* 2019. Vol. 9, N2. P. 103–113 / Pieper K, Dirks B, Kessler P. Caries, oral hygiene and periodontal disease in patients with Parkinson's disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2019;9(2):103-13.

11. Rodrigues dos Santos M.T., Masiero D., Simionato M.R.L. Risk factors for dental caries in children with developmental disabilities // *Braz Oral Res.* 2002. Vol. 16, N3. P. 201–208 / Rodrigues dos Santos MT, Masiero D, Simionato MRL. Risk factors for dental caries in children with developmental disabilities. *Braz Oral Res.* 2002;16(3):201-8.

12. Santos M.T., Ferreira M.C., Guaré R.O., Diniz M.B., Rösing C.K., Rodrigues J.A., Duarte D.A., de Paiva H.N. Gingivitis and salivary osmolality in children with cerebral palsy // *Int J Paediatr Dent.* 2016. Vol. 26, N5. P. 421 / Santos MT, Ferreira MC, Guaré RO, Diniz MB, Rösing CK, Rodrigues JA, Duarte DA, de Paiva HN. Gingivitis and salivary osmolality in children with cerebral palsy. *Int J Paediatr Dent.* 2016;26(5):421.

13. Tesini D.A., Fenton S.J. Oral health needs of persons with physical or mental disabilities // *Spec Care Dentist.* 2012. Vol. 14, N6.

P. 198–202 / Tesini DA, Fenton SJ. Oral health needs of persons with physical or mental disabilities. *Spec Care Dentist.* 2012;14(6):198-202.

14. Wang C., Xu B., Jiang N., Zhou Y., Hu D., Hu B. Caries prevalence in children and adolescents with disabilities: a systematic review and meta-analysis // *Int J Paediatr Dent.* 2020. Vol. 30, N3. P. 279–291 / Wang C, Xu B, Jiang N, Zhou Y, Hu D, Hu B. Caries prevalence in children and adolescents with disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent.* 2020;30(3):279-91.

15. Wang Y.L., Liang S., Yang Y., Wang Z.M., Li D.M., Yuan C.Y., Jiang S.S., Jiang L., Li M.C. Effect of oral health education programs for caregivers on oral hygiene of the disabled children: A systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* 2017. Vol. 96, N43. P. e8257 / Wang YL, Liang S, Yang Y, Wang ZM, Li DM, Yuan CY, Jiang SS, Jiang L, Li MC. Effect of oral health education programs for caregivers on oral hygiene of the disabled children: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(43):e8257.

Библиографическая ссылка:

Махмудова З.К., Омарова Х.О., Курбанова С.Х., Будаичиев Г.М.-А., Шанавазова М.Д. Распространенность и интенсивность кариеса зубов среди детей с умственной отсталостью // *Вестник новых медицинских технологий.* 2024. №2. С. 24–27. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-24-27. EDN VTDSPC.

Bibliographic reference:

Makhmudova ZK, Omarova HO, Kurbanova SH, Budaichiev GM-A, Shanavazova MD. Rasprostranennost' i intensivnost' kariesa zubov sredi detey s umstvennoy otstalost'yu [Prevalence and intensity of dental caries among children with mental retardation]. *Journal of New Medical Technologies.* 2024;2:24-27. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-24-27. EDN VTDSPC. Russian.



АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЧРЕЗКОЖНЫХ ЖЕЛЧЕОТВОДЯЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В.Г. ИВШИН^{*,**}, А.А. ЦЫБИН^{*}, И.В. МАЛАФЕЕВ^{***,****}, А.В. БЕЛОГАЗОВА^{****}, М.В. ИВШИН^{*,****}, И.Д. ШУТОВ^{*****},
А.А. ШЧЕПЕТИЛЬНИКОВ^{*****}, А.В. ДУБИНИНА^{*}, П.В. КУЗНЕЦОВ^{****}, С.А. НЕСТЕРОВА^{*}

^{*}Медицинский институт, Тульский государственный университет, ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300123, Россия

^{**}ООО «Центр новых медицинских технологий», ул. Metallургов, д. 83а, г. Тула, 300031, Россия

^{***}ГУЗ Тульская областная клиническая больница, ул. Яблочкова, 1а, г. Тула, 300010, Россия

^{****}ГУЗ «Городская больница № 11 г. Тулы», ул. Чаплыгина, д. 13, г. Тула, 300027, Россия

^{*****}ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина», ул. Дмитрия Ульянова, д. 8, г. Тула, 300041, Россия

^{*****}ГУЗ «Щекинская районная больница», ул. Болдина, д. 1, г. Щекино, Тульская обл., 301240, Россия

Аннотация. Цель исследования – сравнить результаты применения чрескожных желчеотводящих вмешательств у больных опухолевой механической желтухой, выполненных в условиях круглосуточного и дневного стационара во время пандемии COVID-19. **Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное исследование у 268 пациентов с механической желтухой опухолевого генеза, которым во время пандемии COVID-19 (с 01.04.2020 по 31.12.2021) на первом этапе лечения выполнили чрескожную чреспеченочную холангиостомию или холецистостомию. Из них 228 больных лечились в условиях круглосуточного стационара в ТОКБ и ГБ № 11 г. Тулы (стационарная группа). У 40 больных желчеотводящее вмешательство выполнили в условиях дневного стационара ООО «ЦНМТ», г. Тула (амбулаторная группа). Группы стационарных и амбулаторных больных были сопоставимы по возрастному-половому составу, длительности и интенсивности желтухи, способам организации их лечения, методик операции и наблюдения. Дренирующие вмешательства осуществляли с помощью специальных «Наборов Ившина[®]». Результаты чрескожных желчеотводящих вмешательств оценивали по частоте неудач, осложнениям, длительности стационарного лечения, количеству переводов в ковидные госпитали, летальности. **Результаты и их обсуждение.** У больных, леченных стационарно, осложнения возникли в 20,9%. Наиболее часто встречалась дислокация дренажей в отдалённом периоде уже после выписки больного из стационара. При амбулаторном дренировании желчных протоков осложнений было в 7,8 раз меньше, чем при стационарном лечении. В стационарной группе в условиях пандемии у 23 больных (10,1%) произошло внутрибольничное инфицирование возбудителем COVID-19, и они были переведены в ковидные госпитали. В амбулаторной группе инфицирование вирусом COVID-19 произошло у 1 (2,5%) больного во время последующей после ЧЧХС госпитализации в хирургический стационар по месту жительства. В амбулаторной группе частота переводов в ковидные госпитали была в 4,4 раза меньше ($p < 0,05$), чем в стационарной группе. В стационарной группе умер 21 пациент (9,2%), в амбулаторной группе после желчеотводящих вмешательств летальность отсутствовала (0%). В ковидных госпиталях умерло 11 больных (42,3% от числа переведённых), что в 4,3 раза выше ($p < 0,05$), чем в стационарной группе. При этом 10 больных умерло из стационарной группы и 1 – из амбулаторной группы. С учетом умерших в ковидных госпиталях летальность в стационарной группе составила 13,6%, а в амбулаторной группе в 5,4 раза меньше – 2,5%. Общая летальность, с учетом умерших в ковидных госпиталях, выросла в 1,5 раза ($p < 0,05$). **Заключение.** Организация оказания медицинской помощи в дневном стационаре показала существенно лучшие результаты в лечении больных с опухолевой механической желтухой в условиях пандемии COVID-19, что позволяет рекомендовать ее более широкое применение в условиях неблагоприятной эпидемической обстановки.

Ключевые слова: механическая желтуха, холангиостомия, ЧЧХС, холецистостомия, эндопротезирование желчных протоков, внутрипротоковая фотодинамическая терапия, Набор Ившина[®], УДПО, COVID-19.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE USE OF PERCUTANEOUS BILE-REMOVING INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH TUMOR MECHANICAL JAUNDICE IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

V.G. IVSHIN^{*,**}, A.A. TSYBIN^{*}, I.V. MALAFEEV^{***,****}, A.V. BELOGLAZOVA^{****}, M.V. IVSHIN^{*,****}, I.D. SHUTOV^{*****},
A.A. SHCHEPETILNIKOV^{*****}, A.V. DUBININA^{*}, S.A. NESTEROVA, P.V. KUZNEZOV^{****}, S.A. NESTEROVA^{*}

^{*}Medical Institute, Tula State University, Tula, 128 Boldina str., 300123, Russia

^{**}LLC "Center for New Medical Technologies", 83a Metallurgov str., Tula, 300031, Russia

^{***}Tula Regional Clinical Hospital, 1a Yablochkova str., Tula, 300010, Russia

^{****}Tula City Hospital No. 11", 13 Chaplygina str., Tula, 300027, Russia

^{*****}KB "Russian Railways-Medicine" Dmitry Ulyanov str., 8, Tula, 300041, Russia

^{*****}Shchekinskaya district Hospital", Boldina str., 1, Shchekino, Tula region, 301240, Russia

Abstract. The purpose of the study is to compare the results of percutaneous bile-removing interventions in patients with tumor-induced mechanical jaundice performed in a 24-hour and day hospital during the COVID-19 pandemic. **Materials and methods.** A retrospective study was conducted in 268 patients with obstructive jaundice of tumor origin, who underwent percutaneous transhepatic cholangiostomy or cholecystostomy during the COVID-19 pandemic (from 04/01/2020 to 12/31/2021) at the first stage of treatment. Of these, 228 patients were treated in a 24-hour hospital in TOKB [Tula Regional Clinical Hospital] and GB [State Hospital] No. 11 in Tula (stationary group). In 40 patients, bile drainage intervention was performed in the conditions of the day hospital of TSNMT LLC, Tula (outpatient

group). The groups of inpatient and outpatient patients were comparable in terms of age and gender composition, duration and intensity of jaundice, methods of organizing their treatment, surgical techniques and follow-up. Drainage interventions were performed using special "Ivshina Kits[®]". The results of percutaneous bile-removing interventions were evaluated by the frequency of failures, complications, duration of inpatient treatment, number of transfers to COVID hospitals, and mortality. **Results.** In patients who were treated inpatient, complications occurred in 20.9%. Drainage dislocation was most common in the long-term period after the patient had been discharged from the hospital. In outpatient drainage of the bile ducts, complications were 7.8 times less frequent than in inpatient treatment. In the inpatient group, 23 patients (10.1%) were infected with the COVID-19 pathogen in hospital during the pandemic, and they were transferred to COVID hospitals. In the outpatient group, infection with the COVID-19 virus occurred in 1 (2.5%) patient during subsequent hospitalization after HCV in a surgical hospital at the place of residence. In the outpatient group, the frequency of transfers to COVID hospitals was 4.4 times lower ($p < 0.05$) than in the inpatient group. In the inpatient group, 21 patients died (9.2%), in the outpatient group there was no mortality after bile-removing interventions (0%). 11 patients (42.3% of those transferred) died in COVID hospitals, which is 4.3 times higher ($p < 0.05$) than in the inpatient group. At the same time, 10 patients died from the inpatient group and 1 from the outpatient group. Taking into account those who died in COVID hospitals, the mortality rate in the inpatient group was 13.6%, and in the outpatient group it was 5.4 times less – 2.5%. The total mortality, taking into account those who died in COVID hospitals, increased 1.5 times ($p < 0.05$). **Conclusion.** The organization of medical care in a day hospital has shown significantly better results in the treatment of patients with tumor-induced jaundice in the context of the COVID-19 pandemic, which allows us to recommend its wider use in an unfavorable epidemic situation.

Keywords: mechanical jaundice, cholangiostomy, CHCCS [Percutaneous transhepatic cholangiostomy], cholecystostomy, bile duct endoprosthesis, intra-current photodynamic therapy, Ivshina kit[®], UDPO [University of further education], COVID-19.

Актуальность. Больные с механической желтухой опухолевого генеза составляют существенную и достаточно проблемную группу в хирургических и онкологических стационарах. Наличие желтухи при злокачественных опухолях панкреатодуоденальной зоны значительно отягощает состояние больных, приводя к развитию у них печеночной и почечной недостаточности, тромбгеморрагическому синдрому, холемическим кровотечениям, гнойному холангиту, холангиогенным абсцессам печени, дисбактериозу кишечника и полиорганной недостаточности [1,2,6-8,11-13].

В соответствии с клиническими рекомендациями все диагностические и лечебные мероприятия у этих больных необходимо выполнять в срочном порядке [6]. С момента госпитализации больного необходимо начинать интенсивное лечение, направленное на детоксикацию, коррекцию имеющихся системных нарушений, а также профилактику послеоперационных осложнений.

У больных с уровнем билирубинемии свыше 200 мкмоль/л необходимо обеспечить желчеотведение одним из доступных способов – ретроградное эндоскопическое стентирование, антеградная *чрескожная чреспеченочная холангиостомия* (ЧЧХС), *холецистостомия* (ХС). Билиарная декомпрессия должна отвечать следующим требованиям: быть эффективной, в кратчайшие сроки устранять холемию, быть мало-травматичной, а, главное, сопровождаться низким уровнем осложнений и летальности [6].

Радикальное хирургическое лечение рекомендуется после разрешения желтухи и печеночной недостаточности, при этом уровень билирубинемии, как правило, снижается менее 100 мкмоль/л [6,7,12].

Приказами МЗ РФ № 1147н и № 1167н [9,10] определено, что чрескожные желчеотводящие вмешательства больным с механической желтухой опухолевого генеза в рамках специализированной медицинской помощи оказываются в условиях стационара, при этом средний срок лечения составляет 18-

25 дней. Однако, начавшаяся в марте 2020 года пандемия COVID-19 породила новые риски, ранее не учитываемые при лечении описываемой группы больных. Длительное пребывание больных в стационаре делает возможным внутрибольничное заражение, а присоединение новой, смертельно опасной инфекции на фоне имеющегося злокачественного заболевания и механической желтухи чревато фатальными последствиями. С 01.04.2020 в Тульской области были открыты специализированные госпитали для хирургических больных, заразившихся новой коронавирусной инфекцией.

Предложенная нами ранее [3,4] организация медицинской помощи позволяет сократить длительность пребывания больного в круглосуточном стационаре, что снижает, но не исключает риск внутрибольничного заражения. Анализ вероятности такого риска, и его влияние на основные результаты лечения представлены в данной статье.

Цель исследования – сравнить результаты применения чрескожных желчеотводящих вмешательств у больных опухолевой механической желтухой, выполненных в условиях круглосуточного и дневного стационара во время пандемии COVID-19.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное исследование у 268 пациентов с механической желтухой опухолевого генеза, которым во время пандемии COVID-19 (с 01.04.2020 по 31.12.2021) на первом этапе лечения выполнили чрескожное желчеотводящее вмешательство – ЧЧХС или ХС. Из них 228 больных лечились в условиях круглосуточного стационара в ТОКБ и ГБ № 11 г. Тулы (стационарная группа). У 40 больных желчеотводящее вмешательство выполнили в условиях дневного стационара ООО «ЦНМТ», г. Тула (амбулаторная группа). При амбулаторном выполнении ЧЧХС придерживались следующего алгоритма действий:

– За 1,5-2 часа до операции – явка больного в ООО «ЦНМТ», контрольное УЗИ органов брюшной полости, премедикация.

– Выполнение ЧЧХС в ООО «ЦНМТ».
– Послеоперационное наблюдение и инфузионная терапия в палате краткосрочного пребывания (2-2,5 часа), транспортировка в хирургический стационар по месту жительства.

– Краткосрочное (6-7 суток) пребывание в стационаре по месту жительства, дезинтоксикационная и гепатопротекторная терапия.

– После выписки из стационара амбулаторно следующие рентгенохирургические вмешательства: на 6-7 день – реканализация желчных протоков, на 14 день – внутривенная биопсия и фотодинамическая терапия опухоли, транспортировка домой с соблюдением светового режима во время транспортировки и в последующие 5 дней. На 21 день – эндопротезирование желчных протоков.

Такая форма организации медицинской помощи стала возможной после приобретения большого опыта и внедрения специально разработанных инструментов [11-13], обеспечивающих простое и надёжное выполнение чрескожных вмешательств. По данной схеме пролечено 37 больных. При применении данной организации медицинской помощи полностью исключался контакт с другими пациентами в дневном стационаре, а время госпитализации в круглосуточном стационаре существенно сокращалось. Однако, понимая сохраняющиеся риски возможного внутрибольничного заражения, 3 пациента категорически отказались от госпитализации в стационар. Этим пациентам все вмешательства выполнили амбулаторно без госпитализации в круглосуточный стационар. Наблюдение, инфузионную терапию, соблюдение светового режима после фотодинамической терапии им обеспечивали в условиях стационара на дому.

Концептуально такая организация медицинской помощи значительно сокращала срок пребывания и вероятность инфекционного контакта по COVID-19 у амбулаторной группы, что логически могло отразиться на основных результатах лечения.

Дренирующие вмешательства осуществляли с помощью «Устройства для дренирования полостных образований (УДПО)» и специальных «Наборов Ившина®». Для холангиостомии использовали прямые рентгеноконтрастные полиэтиленовые дренажи диаметром 12 Ch. Для холецистостомии применяли дренажи 12 Ch, фиксирующиеся с помощью нити. Для реканализации желчных протоков применяли разработанные катетеры и металлические канюли. Так же применяли оригинальные эндопротезы, имеющие

большую длину и герметизирующий винт, погружаемый в подкожную клетчатку [12,13].

Результаты чрескожных желчеотводящих вмешательств оценивали по частоте неудач, осложнениям, длительности стационарного лечения, количеству переводов в ковидные госпитали, летальности.

Табличные данные пациентов и данные клинико-лабораторных анализов по выборке подвергались статистической обработке в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Расчёты проводились с использованием программ Excel и пакета прикладных программ «Биостатистика». Сравнивали статистическую значимость различий между стационарной и амбулаторной группами по критерию Стьюдента (t), различия считались статистически значимыми при 5% уровне значимости по таблице Стьюдента. Статистическая значимость отсутствовала при $p > 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Группы стационарных и амбулаторных больных были сопоставимы по возрастному-половому составу, причинам, длительности и интенсивности желтухи (табл. 1, 2), что позволяло выполнить сравнительный анализ полученных результатов.

Таблица 1

Общая характеристика больных

	Стационарно			Амбулаторно			p
	ТОКБ (N=119)	ГБ № 11 (N=109)	Всего (N=228)	С последующей госпитализацией (N=37)	Без госпитализации (N=3)	Всего (N=40)	
Мужчины /женщины	53/66	39/70	92/136	20/17	3/0	23/17	-
Возраст	67,9±6,92	68,6±12,7	68,23±10,11	65,2±11,8	69,0±14,6	65,49±12,07	0,1766
Длительность желтухи дни	29,1±9,31	25,2±7,62	27,24±8,76	24,5±4,1	12,5±1,02	23,6±5,06	0,0005
Билирубин мкмоль/л	298,3±125,1	264±98,2	281,9±114,33	253,9±84,13	212±45,3	250,76±82,6	0,0401

Таблица 2

Причины механической желтухи

	Стационарно (N=228)			Амбулаторно (N=40)		
	ТОКБ	ГБ № 11	Всего	С после дующей госпитализацией	Без госпитализации	Всего
Рак поджелудочной железы	74	82	156	12	1	13
Рак БСДК	3	2	5	1	-	1
Рак внепеченочных желчных протоков	14	3	17	7	-	7
Опухоль Клацкина	11	10	21	9	1	10
Метастазы опухолей другой локализации	17	12	29	8	1	9
Всего	119	109	228	37	3	40

Характер и частота выполненных вмешательств в медицинских учреждениях существенно различались (табл. 3).

Таблица 3

Характер выполненных вмешательств

	Стационарно (N=228)			Амбулаторно (N=40)		
	ТОКБ	ГБ № 11	Всего	С после дующей госпитализацией	Без госпитализации	Всего
ЧЧХС	128	70	198	43	3	46
ХС	8	39	47	1		1
Реканализация желчных протоков	73 (57,0%)	6 (8,7%)	79	7	-	7
Эндопротезирование желчных протоков	19	-	19	22	3	25
Стентирование желчных протоков	34	-	34	-	-	-
Внутрипротоковая ФДТ	-	-	-	6	2	8

Таблица 4

Неудачи желчеотводящих вмешательств

	Стационарно (N=228)			Амбулаторно (N=40)		
	ТОКБ	ГБ № 11	Всего	С после дующей госпитализацией	Без госпитализации	Всего
Неудачи ЧЧХС	1 (0,84%)	6 (8,6%)	7 (3,5%)	0	0	0
Неудачи ХС	0	0	0	0	0	0

В ГБ № 11 холецистостомию выполнили у 35,8% больных. Чрескожная холецистостомия наиболее просто выполнима, но не обеспечивает возможность дальнейших внутрипротоковых вмешательств. Реканализацию желчных протоков наиболее часто делали в амбулаторной группе больных – у 83,7%, наиболее редко – в ГБ № 11 (8,7% больных). Эндопротезирование и стентирование желчных протоков в ГБ № 11 полностью отсутствовали, а в амбулаторной группе больных эндопротезирование выполнили у 62,5% больных. Стентирование является наиболее дорогостоящим вмешательством, его выполняли только в ТОКБ. Внутрипротоковую ФДТ, обеспечивающую локальную деструкцию опухоли и продление жизни больного, применили только в «ЦНМТ» у 20% больных.

Неудачи выполнения ЧЧХС были наиболее часты в ГБ № 11 – 8,6%, в ТОКБ отмечена всего 1 неудача

(0,84%), а неудач в «ЦНМТ» не было совсем (табл. 4). Всего в стационарной группе было 7 неудач – 3,5%. Все холецистостомы выполнены успешно.

Частота осложнений существенно варьировала в различных группах и учреждениях (табл. 5). У больных, леченных стационарно, осложнения возникли в 20,9%. При этом частота осложнений в ГБ № 11 составила 24,8%, в ТОКБ – 17,6%. Наиболее часто встречалась дислокация дренажей. В целом частота дислокации в ГБ № 11 была 2,2 раза выше, чем в ТОКБ (16,5% против 7,5%). 24 дислокации произошли после ЧЧХС и 3 после ХС. Частота дислокаций после ЧЧХС в ГБ № 11 составила 21,7%. 17 (63%) дислокаций произошло в отдалённом периоде уже после выписки больного из стационара.

Таблица 5

Характер осложнений ЧЧХС и ХС

	Стационарно (N=228)			Амбулаторно (N=40)		
	ТОКБ	ГБ № 11	Всего	С последующей госпитализацией	Без госпитализации	Всего
Дислокация дренажа	9 (7,5%)	18 (16,5%)	27 (11,8%)	1 (2,7%)	0	1 (2,5%)
Гемобилия	6 (5%)	4 (3,7%)	10 (4,4%)	0		0
Желчеистечение, перитонит	2 (1,7%)	6 (5,5%)	8 (3,5%)	0	0	0
Гематома печени	2 (1,7%)	0 (0%)	2 (0,9%)	0	0	0
Прочие	3 (2,5%)	1 (0,9%)	4 (1,7%)	0	0	0
Всего	21 (17,6%)	27 (24,8%)	48 (20,9%)	1 (2,7%)	0	1 (2,5%)

1 (0,84%) осложнение (гемобилия) в ТОКБ и 9 (8,25%) осложнений (3 гемобилии и 6 желчеистечений) в ГБ № 11 были тяжёлыми и способствовали развитию летального исхода.

При амбулаторном применении метода развилось 1 осложнение – дислокация холангиостомического дренажа. Дренаж был восстановлен по свищевому ходу, осложнение не ухудшило состояние больного. Тяжелых осложнений в амбулаторной группе не было. В целом частота осложнений у амбулаторных больных составила 2,5%, что 8,4 раза меньше ($p < 0,05$), чем в группе стационарных больных.

Длительность госпитализации зависела от объема выполненных вмешательств и способа организации медицинской помощи (табл. 6). При выполнении только наружного желчеотведения по холангиостоме

длительность пребывания в стационаре ТОКБ составила $14,8 \pm 7,93$ суток, а в ГБ № 11 на 2,5 суток больше ($17,3 \pm 8,99$). Длительность пребывания в круглосуточном стационаре после амбулаторного выполнения ЧЧХС была в 1,9 раза меньше ($7,5 \pm 0,34$) чем при ЧЧХС в ТОКБ и 2,3 раза меньше чем при ЧЧХС в ГБ № 11. При выполнении только холецистостомии длительность пребывания в стационаре ТОКБ была меньше – $9,75 \pm 1,95$ суток, тогда как в ГБ № 11 она практически не изменилась – $17,7 \pm 6,95$ суток. При увеличении объема выполненных эндобилиарных вмешательств (реканализация и эндопротезирование желчных протоков) длительность пребывания в стационаре ТОКБ возросла до $21,25 \pm 8,23$ суток. А при выполнении стентирования желчных протоков длительность стационарного лечения – выросла до $30,1 \pm 3,13$ суток. Реканализации и эндопротезирования в амбулаторных условиях на длительность стационарного этапа не влияли, поскольку выполнялись уже после выписки больного из стационара. Госпитализация после фотодинамической терапии потребовалась у 3 пациентов, при невозможности создания соответствующих условий на дому. Продолжительность госпитализации у них соответствовала необходимой длительности соблюдения светового режима – 5,0 суток. В целом в амбулаторной группе длительность пребывания в стационаре составила $7,84 \pm 1,34$ сут, что в 2,2 раза меньше, чем с стационарной группе ($p < 0.05$).

Таблица 6

Длительность госпитализации

	Стационарно (N=228)			Амбулаторно (N=40)		
	ТОКБ	ГБ № 11	Всего	С последующей госпитализацией	Без госпитализации	Всего
ЧЧХС	$14,8 \pm 7,93$	$17,3 \pm 8,99$	$15,68 \pm 8,41$	$7,5 \pm 0,34$	0	$7,5 \pm 0,34$
ХС	$9,75 \pm 1,95$	$17,7 \pm 6,95$	$16,35 \pm 7,05$	0	0	0
ЧЧХС+эндопротез	$21,25 \pm 8,23$	0	$21,25 \pm 8,23$	$8,5 \pm 2,1$	0	$8,5 \pm 2,1$
ЧЧХС+стент	$30,1 \pm 3,13$	0	$30,1 \pm 3,13$	0	0	0
В целом по группе	$17,0 \pm 4,84$	$17,5 \pm 8,56$	$17,24 \pm 6,88$	$7,84 \pm 1,34$	0	$7,84 \pm 1,34$

У 2 пациентов при поступлении в стационар были выявлены антитела к вирусу COVID-19. У 23 (10,1%) пациентов при поступлении анализы были отрицательные, а во время стационарного лечения антитела к COVID-19 появились, после чего они были переведены в специализированные ковидные госпитали. При этом частота выявления антител в вирусу COVID-19 и переводов в ковидные госпитали в ТОКБ была в 1,9 раза выше, чем в ГБ № 11 (табл. 7).

До выявления антител к вирусу и переводу в ковидные госпитали 6 больных находились в круглосуточном стационаре менее 1 недели, 11 больных от 8 до 14 суток, 6 – более 14 суток.

Таблица 7

Сроки выявления антител к вирусу COVID-19 в круглосуточном стационаре

	Стационарно			Амбулаторно		
	ТОКБ	ГБ № 11	Всего	С после дующей госпитализацией	Без госпитализации	Всего
До 8 суток	4	2	6	1	0	1
8 - 14 суток	8	3	11	0	0	-
Более 14 суток	3	3	6	0	0	-
Всего	15 (12,6%)	8 (7,3%)	23 (10,1%)	1 (2,7%)	0	1 (2,5%)

В амбулаторной группе инфицирование вирусом COVID-19 произошло у 1 больного во время последующей после ЧЧХС госпитализации в хирургический стационар по месту жительства. У больных, леченных без последующей госпитализации, заражения коронавирусом не было. В целом в амбулаторной группе частота переводов в ковидные госпитали была в 4,4 раза меньше ($p < 0,05$), чем в стационарной группе.

Из 268 больных умерло 32 (11,94%). При этом в стационарной группе умер 31 больной (13,6%), в амбулаторной группе – 1 (2,5%) больной ($p = 0,001$) (табл. 8).

На стационарном этапе лечения умер 21 пациент (9,2%). Летальность в ГБ № 11 составила 14,7% что в 3,5 раза выше, чем в ТОКБ (4,2%). Летальность в стационарах после амбулаторного выполнения желчедоводящих вмешательств отсутствовала. Причинами летальных исходов в большинстве случаев была интоксикация и полиорганная недостаточность.

Однако, у ряда умерших больных – 1 (0,8%) в ТОКБ и 8 (7,3%) в ГБ № 11 имели место осложнения чрескожных вмешательств, которые усугубили тяжесть состояния больных. Летальность в амбулаторной группе среди больных неинфицированных вирусом COVID-19 отсутствовала.

Таблица 8

Летальность в сравниваемых группах больных

	Стационарные (N=228)			Амбулаторные (N=40)		
	ТОКБ	ГБ № 11	Всего	С после дующей госпитализацией	Без госпитализации	Всего
Умерло на стационарном этапе	5 (4,2%)	16 (14,7%)	21 (9,2%)	-	-	-
Умерло в ковидных госпиталиях	6 из 17 (35,3%)	4 из 8 (50%)	10 из 25 (40,0%)	1 (2,7%)	-	1 (2,5%)
Всего	11 (9,24%)	20 (18,5%)	31 (13,6%)	1 (2,7%)	-	1 (2,5%)

В ковидных госпиталях умерло 11 больных – 42,3% от числа переведённых, что в 4,3 раза выше ($p < 0,05$), чем в стационарной группе. При этом 10 больных умерло из стационарной группы и 1 – из амбулаторной группы. С учетом умерших в ковидных госпиталях летальность в стационарной группе составила 13,6%, а в амбулаторной группе в 5,4 раза меньше – 2,5%. Общая летальность, с учетом умерших в ковидных госпиталях, выросла в 1,5 раза.

Таким образом, при чрескожном желчеотведении, выполненном стационарно, возникло: 3,5% неудач при ЧЧХС; 20,9% осложнений; 9,2% летальных исходов. При стационарном лечении в условиях пандемии е 10,1% больных произошло внутрибольничное инфицирование, и они были переведены в ковидные госпитали. Летальность в ковидных госпиталях составила 42,3%, что в 4,3 раза выше, чем в стационарной группе. Общая летальность, с учетом умерших в ковидных госпиталях, выросла в 1,5 раза – до 13,6%.

При амбулаторном дренировании желчных протоков неудач при ЧЧХС не было. Осложнений отмечено в 7,8 раз меньше, чем при стационарном лечении. Переводы в ковидные госпитали при амбулаторном дренировании составили 2,5%, что в 4,4 раза меньше чем при стационарном лечении. Летальность в этой группе среди больных неинфицированных вирусом *COVID-19* отсутствовала, а с учетом летальности в ковидных госпиталях составила 2,5%, что в 5,6 раза меньше ($p < 0,01$), чем при стационарном применении хирургической методики.

Проанализированы результаты лечения больных с опухолевой механической желтухой, которым во время пандемии *COVID-19* выполняли чрескожные желчеотводящие вмешательства. Больные лечились в 3-х лечебных учреждениях, относящихся к больницам разного уровня: ТОКБ – круглосуточный стационар 3-го уровня, ГБ № 11 – круглосуточный стационар 2-го уровня, «ЦНМТ» – частное учреждение, оказывающее медицинскую помощь в условиях дневного стационара. Разные организационно-правовые формы и уровень государственных больниц подразумевает и различное финансирование медицинской помощи. Как следствие, отмечен и разный объем оказанной медицинской помощи в различных государственных учреждениях. Разный уровень осложнений так же объясняется разным объемом выполняемых вмешательств: в ГБ № 11 в подавляющем большинстве случаев было выполнено только наружное желчеотведение по ЧЧХС. А такой вариант желчеотведения более опасен в плане развития дислокации и последующих осложнений (желчеистечение, кровотечение) [12].

В условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки создаются условия для внутрибольничного инфицирования возбудителем *COVID-19*. Четкой зависимости заражения больных от длительности пребывания в круглосуточном стационаре мы не выявили. Однако наибольшее число положительных анализов на *COVID-19* выявлялось на 2-й неделе

госпитализации, и минимальный процент заразившихся в группе амбулаторных больных. При выполнении вмешательств в дневном стационаре удалось полностью исключить контакт с другими пациентами. Заражений на этом этапе лечения не было, а среди тех, кого после ЧЧХС госпитализировали в стационар по месту жительства, заразился 1 больной. Данный факт согласуется с тем, что пребывание таких больных в стационаре существенно короче, чем при полностью стационарном лечении. Инфицирование больных с опухолевой механической желтухой вирусом *COVID-19* резко ухудшает прогноз заболевания: 42,3% от числа переведённых в ковидные госпитали больных умерли. Это в 4,3 раза выше чем в стационарной группе. Общая летальность, с учетом умерших в ковидных госпиталях, выросла в 1,5 раза.

Заключение. При чрескожном чреспеченочном желчеотведении, выполненном стационарно, возникло: 3% неудач при ЧЧХС; 20,9% осложнений; 9,2% летальных исходов. При стационарном лечении в условиях пандемии внутрибольничное инфицирование произошло у 10,1 % больных. Летальность в ковидных госпиталях составила 42,3%. Общая летальность, с учетом умерших в ковидных госпиталях, выросла в 1,5 раза – до 13,6%.

При амбулаторном дренировании желчных протоков неудач и летальных исходов на этапе последующей госпитализации не было. Осложнений отмечено в 7,8 раз меньше, чем при стационарном лечении. Переводы в ковидные госпитали при амбулаторном дренировании составили 2,5%, что в 4,4 раза меньше чем при стационарном лечении. Летальность в этой группе среди больных неинфицированных вирусом *COVID-19* отсутствовала, а с учетом летальности в ковидных госпиталях составила 2,5%, что в 5,6 раза меньше чем при стационарном применении.

Проведенное исследование показало, что предложенная организация амбулаторного оказания медицинской помощи дает существенно лучшие результаты в лечении больных с опухолевой механической желтухой в условиях пандемии *COVID-19*, что позволяет рекомендовать ее более широкое применение в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки.

Литература / References

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под. ред. В.Т. Ивашкина. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002. 416 с. / *Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei: Rukovodstvo dlya vrachei* [Liver and biliary tract diseases: Guide for doctors]. Edited by VT Ivashkin. Moscow: LLC “Editory “M-Vesti””; 2002. Russian.
2. Долгушин Б.И. Интервенционная радиология в онкологии: Национальное руководство в 3-х томах / Под ред. Б.И. Долгушина. М.: Издательский дом Видар-М, 2022. 783 с. / *Dolgushin BI. Interventsionnaya radiologiya v onkologii: Natsionalnoe rukovodstvo v 3-kh tomakh* [Interventional radiology in oncology: National guide in 3 volumes]. Edited by BI Dolgushin. Moscow: Vidar-M edition; 2022. Russian.
3. Ившин В.Г., Малафеев И.В., Якунин А.Ю., Дьяков М.А., Абдулов С.М. Чрескожные желчеотводящие вмешательства у больных с механической желтухой в условиях дневного стационара // Вестник

новых медицинских технологий. 2018. №1. С. 5–13 / Ivshin VG, Malafeev IV, Yakunin AY, D'yakov MA, Abduloev SM. Chreskoznyye zhelcheotvodnyashchie vmeshatel'stva u bol'nykh s mekha-nicheskoй zheltukhoy v usloviyakh dnevnoгo stacionara [Percutaneous biliary interventions in patients with obstructive jaundice performed on an outpatient basis]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2018;1:5-13. Russian.

4. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. Тула: ИПП «Гриф и К», 2000. 312 с. / Ivshin VG, Yakunin AY, Lukichev OD. Chreskoznyye diagnosticheskie i zhelcheotvodnyashchie vmeshatel'stva u bol'nykh mekhanicheskoi zheltukhoy [Percutaneous diagnostic and biliary interventions in patients with mechanical jaundice]. Tula: edition "Grif i K"; 2000. Russian.

5. Ившин В.Г., Киртанасов Я.П., Киртанасова А.А. Чрескожные пункционные технологии в абдоминальной хирургии и онкологии. Придумано и сделано в России. Тула: Аквариус, 2023. 212 с. / Ivshin VG, Kirtanov YaP, Kirtanassova AY. Chreskoznyye punktsionnyye tekhnologii v abdominalnoi khirurgii i onkologii. Pridumano i sdelayo v Rossii [Percutaneous puncture technologies in abdominal surgery and oncology. Invented and made in Russia]. Tula: Akvariuss; 2023. Russian.

6. Клинические рекомендации «Механическая желтуха» <http://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2018/02/НKP-Механическая-желтуха.docx> / Clinical Guidelines "Mechanical jaundice" <http://hepatoassociation.ru/wp-content/uploads/2018/02/НKP-Механическая-желтуха.docx>

7. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. Руководство. Под редакцией Л.С. Кокова, Н.Р. Черной, Ю.В. Кулезневой. М.: Радиология-пресс, 2010. 286 с. / Luchevaya diagnostika i maloinvazivnoe lechenie mekhanicheskoi zheltukhi. Rukovodstvo [Radiological diagnosis and minimally invasive treatment of mechanical jaundice. Manual]. Edited by LS Kokov, HR Chenaya, YuV Kulezneva. Moscow: Radiologia-press; 2010. Russian.

8. Ничитайло М.Ю., Грубник В.В., Ковальчук А.Л. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков. Киев.: Здоров'я,

2005. 424 с. / Nichitailo MYu, Grubnik VV, Kovalchuk AL. Minimal'no invazivnaya khirurgiya patologii zhelchnykh protokov [Minimally invasive surgery of bile duct pathology]. Kiev.: Zdorov'ya; 2005. Russian.

9. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1167н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях печени и внутрипеченочных желчных протоков I-III стадии (хирургическое лечение)" / Order of the Ministry of Healthcare of Russia of 20.12.2012 N 1167n "On approval of the standard of specialized medical care for malignant neoplasms of the liver and intrahepatic bile ducts on stage I-III (surgical treatment)". Russian.

10. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 N 1147н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях поджелудочной железы I-III стадии (хирургическое лечение)" / Order of the Ministry of Healthcare of Russia of 20.12.2012 N 1147n "On approval of the standard of specialized medical care for malignant neoplasms of the pancreas on stage I-III (surgical treatment)". Russian.

11. Руководство по хирургии желчных путей. 2 е изд. Под редакцией Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. М.: Издательский дом Видар-М, 2009. 568 с. / Manual of biliary tract surgery. 2nd edition. Edited by EI Galperin, PS Vetshev. Moscow: Vidar-M edition; 2009. Russian.

12. Benson A.B. 3rd, D'Angelica M.I., Abbott D.E., Abrams T.A., Alberts S.R., Saenz D.A., Are C. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017 // J Natl Compr Canc Netw. 2017. Vol. 15, N5. P. 563–575 / Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, Abrams TA, Alberts SR, Saenz DA, Are C et al. NCCN Guidelines Insights: Hepatobiliary Cancers, Version 1.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(5):563-73.

13. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A., Huguet F., Gruenberger T., Arnold D. ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann Oncol. 2016. Vol. 27, suppl5. P. v28–v37 / Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27 (suppl5): v28-v37.

Библиографическая ссылка:

Ившин В.Г., Цыбин А.А., Малафеев И.В., Белогазова А.В., Ившин М.В., Шутов И.Д., Щепетильников А.А., Дубинина А.В., Кузнецов П.В., Нестерова С.А. Анализ результатов применения чрескожных желчеотводящих вмешательств у больных опухолевой механической желтухой в условиях пандемии COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 28–34. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-28-34. EDN DWQTEH.

Bibliographic reference:

Ivshin VG, Tsybin AA, Malafeev IV, Beloglazova AV, Ivshin MV, Shutov ID, Shchepetilnikov AA, Dubinina AV, Nesterova SA, Kuznetsov PV, Nesterova SA. Analiz rezul'tatov primeneniya chreskoznykh zhelcheotvodnyashchikh vmeshatel'stv u bol'nykh opukholevoy mekhanicheskoy zheltukhoy v usloviyakh pandemii COVID-19 [Analysis of the results of the use of percutaneous bileremoving interventions in patients with tumor mechanical jaundice in the conditions of the COVID-19 pandemic]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:28-34. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-28-34. EDN DWQTEH. Russian.

УДК: 616.149-008.341.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-35-43 EDN VYQRDP

**МАЛОИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО РАСШИРЕННЫХ ВЕН ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
(обзор литературы)**И.И. ДЗИДЗАВА*, Б.Н. КОТИВ*, А.А. ДЖАФАРОВ*, С.А. БУГАЕВ**, С.А. СОЛДАТОВ*, А.В. СЛОБОДЯНИК*,
А.В. СМОРОДСКИЙ*, П.А. ГУСАРОВА*, А.А. ЩЕМЕЛЕВ**ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, 194044, Россия**ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России,
ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 117997, Россия

Аннотация. Кровотечения из варикозно расширенных вен желудка возникают реже, чем из варикозно расширенных вен пищевода и составляют 10-30% всех пищеводно-желудочных геморрагий, но являются более массивными, трудно поддаются лечению и сопровождаются высокой летальностью. Рецидив кровотечения возникает в 35-90% случаев после экстренного гемостаза. Учитывая анатомические особенности строения и локализацию, лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен желудка отличается от тактики при геморрагии из варикозно расширенных вен пищевода. С этой целью применяется целый ряд эндоскопических и рентгенэндоваскулярных методик, операций портокавального шунтирования и азигопортального разобщения. Однако приоритет и конкретные показания к каждому из них окончательно не разработаны, ввиду чего выбор метода профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка в каждом отдельном случае остаётся наиболее дискуссионным вопросом современной хирургической гепатологии.

Ключевые слова: варикозное расширение вен желудка, пищеводно-желудочное кровотечение, эндоскопическое лигирование, эндоскопическая склеротерапия, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование, ретроградная трансвенозная облитерация с баллонной окклюзией.

**MINIMALLY INVASIVE METHODS OF TREATMENT AND PREVENTION OF BLEEDING FROM GASTRIC VARICES
IN PATIENTS WITH PORTAL HYPERTENSION SYNDROME
(literature review)**I.I. DZIDZAVA*, B.N. KOTIV*, A.A. DZHAFAROV*, S.A. BUGAEV**, S.A. SOLDATOV*, A.V. SLOBODYANIK*,
A.V. SMORODSKY*, P.A. GUSAROVA*, A.A. SHCHEMELEV**Federal State Budgetary Military Institution of Higher Education “Kirov Military Medical Academy”, Ministry of Defence of
the Russian Federation; 6 Lebedeva str., Saint-Petersburg, 194044, Russia** Federal State Budgetary Institution “A. V. Vishnevsky’s Institute of Surgery”, Ministry of Health of Russia,
27 Bol’shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. Hemorrhages from gastric varices occur less frequently than from esophageal varices and account for 10-30% of all esophageal-gastric hemorrhages, but are more massive, difficult to treat and accompanied by high mortality. Recurrence of bleeding occurs in 35-90% of cases after emergency hemostasis. Given the anatomical features of the structure and localization, the treatment and prevention of bleeding from gastric varices differs from the tactics for hemorrhage from esophageal varices. For this purpose, a number of endoscopic and X-ray endovascular techniques, portocaval shunt and azygoportal dissection surgeries are used. However, the priority and specific indications for each of them have not been definitively developed, therefore, the choice of the method of prevention of bleeding from the gastric varices in each individual case remains the most debatable issue of modern surgical hepatology.

Key words: gastric varices, gastroesophageal bleeding, endoscopic band ligation, endoscopic sclerotherapy, transjugular intrahepatic portosystemic shunting, balloon-occluded retrograde transvenous obliteration.

Введение. Развитие и прогрессирование портальной гипертензии (ПГ) приводит к тяжелым осложнениям: гастроэзофагеальные кровотечения (ГЭК), отёчно-асцитический синдром, спленомегалия и гиперспленизм и печёночная энцефалопатия. Наиболее грозным из них, сопровождающимся высокой частотой летальных исходов, являются кровотечения портального генеза. Основными источниками кровотечений в таком случае выступают варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП) и желудка (ВРВЖ). Встречаемость варикозного расширения гастроэзофагеальных вен (ГЭВ)

колеблется от 40% у пациентов с компенсированным циррозом печени до 70-80% при циррозе печени (ЦП) класса В/С по критериям *Child-Pugh*. ВРВЖ менее распространено, чем варикозное расширение вен пищевода, и встречается у 15-25% пациентов с ПГ. Небольшие варикозно расширенные вены обычно прогрессируют в крупные вены, и частота прогрессирования от «небольших» до «больших» ВРВЖ составляет 12% в 1 год, 25% в 2 года и 31% в 3 года [7,21,24]. Частота гастроэзофагеальных кровотечений (ГЭК) составляет 5-15% в год, при этом с каждым годом риск развития ГЭК увеличивается и

составляет 25% в течение двух и 31% в течение трёх лет после первого выявления вариксов. Доля ВРВЖ как источника геморрагий достигает 20-30% случаев [19]. По данным *Lesmana C.R.* и соавт. (2019), у 20% пациентов с ЦП развивается ВРВЖ, из них в 30% возникает кровотечение. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, летальность после первого эпизода ГЭК составляет 15-20%, а рецидивы геморрагий критически увеличивают эти показатели [10,33]. Лечение ВРВП стандартизировано и подробно изложено в современных консенсусах, в то время как вопросы профилактики и лечения кровотечений из ВРВЖ до сих пор дискуссионны и, ввиду отсутствия достаточной доказательной базы, оптимального алгоритма ведения данной когорты пациентов не установлено.

Цель исследования – на основе результатов современных научных публикаций изучить современное состояние проблемы профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен желудка.

Материалы и методы исследования. В исследование включены ретроспективные и проспективные обзоры и мета-анализы, описывающие методы лечения и профилактики ВРВЖ и оценивающие их эффективность у больных с портальной гипертензией. Выполнен научный поиск данных, опубликованных в открытой печати, с помощью ресурсов *PubMed*, *Google Scholar*, электронной библиотеки РИНЦ.

Результаты и их обсуждение. Значение анатомии коллатеральных путей портального кровообращения при ВРВЖ. Анатомия желудочного варикса состоит из афферентных коллатеральных сосудов воротной вены (обеспечивает портальный приток), центральной части (собственно варикозное расширение вен желудка), и спонтанными портосистемными шунтами (СПСШ) (обеспечивает отток крови в системное кровообращение). У одних пациентов доминирующим афферентным сосудом является левая желудочная (коронарная) вена. В этом случае варикозное расширение вен развивается по малой кривизне желудка. В других случаях основным доминирующим сосудом является задняя желудочная вена. При таком варианте развивается варикозное расширение вен дна желудка. При сложной анатомии ВРВЖ может отмечаться тройное доминирование с несколькими питающими афферентами. Когда доминирующими афферентными сосудами становятся короткие желудочные вены (часто при тромбозе селезеночной вены), могут развиваться ВРВЖ дна, тела, кардии, антрального и выходного отдела желудка. Отток от ВРВЖ может быть простым (единичный гастроренальный шунт) или может включать отток через нижние диафрагмальные и перикардио-

диафрагмальные вены. Понимание сложной анатомии и патофизиологии формирования ВРВЖ и знание соответствующих гемодинамических классификаций важно для выбора подходящего метода профилактики и лечения желудочных кровотечений портального генеза [5,29].

Классификация варикозного расширения вен желудка. Предложено несколько вариантов классификаций ВРВЖ. В зависимости от диаметра варикозно измененных вен по классификации А.Г. Шерцингера (1986) выделяют I степень – расширение до 3 мм, II – от 3 до 5 мм, III степень – более 5 мм. Зарубежные рекомендации классифицируют ВРВЖ по размеру на малые (<5 мм) и большие (>5 мм) [14,32].

С учетом анатомической локализации ВРВЖ классифицируют по *Sarin S.K.* и соавт. (1989), что позволяет дифференцированно подойти к выбору метода лечения. ВРВЖ разделяют на *гастроэзофагеальные вариксы (GOV)* и *изолированные желудочные варикозы (IGV)*. Варикозное расширение вен, распространяющееся из пищевода на малую кривизну желудка (кардию) или большую кривизну (дно) относят к GOV 1 типа (GOV1) или GOV 2 типа (GOV2) соответственно. GOV1 фактически являются продолжением ВРВП, доминирующим афферентным притоком является левая желудочная вена, а отток крови осуществляется через пищеводные и параэзофагеальные коллатеральные вены. GOV1 составляют около 21% всех ВРВЖ и в 50% случаев связаны с наличием больших варикозно расширенных вен пищевода. GOV2 – наиболее распространенный тип ВРВЖ (75% наблюдений). Афферентом в данном случае часто выступают короткие желудочные и задняя желудочная вены, а дренирование осуществляется через нижние диафрагмальные и пищеводные вены. В свою очередь, ВРВЖ при отсутствии распространения их через гастроэзофагеальный жом называется изолированным (IGV). IGV 1 типа (IGV1) располагаются в дне желудка, тогда как IGV 2 типа (IGV2) представляют собой эктопические варикозные узлы, расположенные в других отделах желудка. В 85% случаев IGV дренируется через СПСШ и левую нижнюю диафрагмальную вену. Фундальный варикоз (GOV2 и IGV1) наблюдается у 80% пациентов с желудочным кровотечением портального генеза. В целом риск кровотечения связан с локализацией варикозно расширенных вен (IGV1>GOV2>GOV1), большим размером, наличием «красных маркеров» при эндоскопическом исследовании и тяжестью печеночной дисфункции [11,12,19,32].

Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен желудка. Современные консенсусы (*Baveno VII*, *AASLD*) рекомендуют при выявлении пациентов «высокого риска» начинать лечение с назначения *неселективных бета-*

блокаторов (НСББ) или рассматривать варианты эндоскопических методов предотвращения кровотечения. К пациентам «высокого риска» рекомендуется относить случаи с крупными (диаметр >5 мм) ВРВЖ или мелкими варикозными узлами при печеночной дисфункции класса B-C по классификации *Child-Pugh* и/или наличием «красных маркеров» [11,12]. По сравнению с варикозным расширением вен пищевода, данных о первичной профилактике кровотечения из ВРВЖ относительно не много и зачастую они носят противоречивый характер.

НСББ снижают *портокавальный градиент давления* (ПКГД) на 10-20% и в отдалённом периоде способствует регрессу варикозной трансформации, а риск ГЭК может снижаться до 10% [6,36]. В настоящее время доказано, что карведилол оказывает большее влияние на ПКГД по сравнению с пропранололом (19% против 12%) [31,41]. Однако в проведенных исследованиях нет выделенной группы с ВРВЖ, когда портальная гемодинамика имеет ряд особенностей. Крупные ВРВЖ могут развиваться при более низком портальном давлении, вследствие наличия спонтанных шунтов, что в ряде случаев ставит эффективность применения НСББ под сомнение. Помимо этого, часть пациентов имеют противопоказания к приему НСББ или страдают от побочных эффектов, требующих снижения дозы или прекращения терапии. Так мета-анализ 5 крупных *рандомизированных клинических исследований* (РКИ), демонстрирует нецелесообразность применения НСББ при «малых» ВРВЖ, ввиду отсутствия статистической разницы между показателями частоты прогрессирования варикоза (ОШ=1.05, 95% ДИ: 0.25-4.36; $p=0.95$), ГЭК (ОШ=0.59, 95% ДИ: 0.24-1.47; $p=0.26$) и общей летальности (ОШ=0.70, 95% ДИ: 0.45-1.10; $p=0.12$) [30]. А в сравнительном РКИ *Mishra S.R.* и соавт. [26] доказано, что назначение НСББ ассоциируется с большим риском геморрагии по сравнению с *эндоскопической облитерацией* (ЭО) ВРВЖ. Еще более эффективным способом предотвращения первого кровотечения из варикозно расширенных вен желудка, по мнению *Choe J.W.* и соавт. [9] является *баллонная окклюзионная ретроградная трансвенозная облитерация* (BRTO). Авторами показана большая эффективность BRTO в сравнении с ЭО, как в эрадикации варикоза ($p=0,003$) так и снижении риска развития первого кровотечения в сравнении (ЭО – 19,4%, BRTO – 7,3%, $p=0,001$) при статистического различия в выживаемости.

Таким образом, для первичной профилактики ГЭК при «малых» ВРВЖ рекомендуется динамическое наблюдение с выполнением контрольной ЭГДС 1 раз в 6 месяцев. При средних и больших ВРВЖ, независимо от локализации, для первичной профилактики рекомендуется применение НСББ.

Поскольку GOV1 тесно связано с ВРВП, первичная профилактика в этих случаях соответствует рекомендациям для лечения и профилактики пищеводных кровотечений портального генеза и при неэффективности или наличии противопоказаний НСББ, следует рассмотреть вопрос об *эндоскопическом лигировании* (ЭЛ). При наличии средних и больших фундальных вариксов (GOV2, IGV1), предпочтительным будет комбинированное лечение НСББ и ЭО. Несмотря на то, что рентгенэндоваскулярные методы показывают высокую эффективность у пациентов с ВРВЖ при наличии СПСШ, в соответствии с современными консенсусами, они не рекомендуются для первичной профилактики ГЭК.

Лечение острого кровотечения из варикозно расширенных вен желудка. Основными принципами ведения пациентов с продолжающимся кровотечением из ВРВЖ являются госпитализация в отделение интенсивной терапии, защита дыхательных путей, восстановление объёмов циркулирующей крови, профилактическое введение антибиотиков, вазоактивных препаратов, ингибиторов фибринолиза, ингибиторов протонной помпы и гемотрансфузии по показаниям до проведения первой эндоскопии [11,12,14]. Среди патогенетически обоснованных медикаментозных средств лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка особое место занимают вазокативные препараты. Мета-анализ 30 РКИ [48] показал, что применение вазоактивных препаратов при остром ГЭК ассоциируется с более низкой 7-дневной летальностью, меньшей потребностью в трансфузионной терапии и меньшим сроком госпитализации. Терлипрессин, соматостатин и октреотид являются препаратами выбора для лечения ГЭК портального генеза. Сравнительные исследования показали, что между терлипрессином, соматостатином и октреотидом нет существенной разницы в контроле ГЭК (88-90%, $p=0,752$), частоте повторных кровотечений (3,4-4,4%, $p=0,739$) и смертности (8-9%, $p=0,929$) [11,12,16,32].

Обязательным при кровотечении из ВРВПЖ является раннее применение эндоскопических методов лечения. Эффективность ЭЛ при продолжающемся кровотечении из GOV1 достигает 91,2%, а при отсроченном вмешательстве после достижения временного гемостаза зондом-обтуратором – 100%. Рецидив ГЭК в раннем периоде после ЭЛ развивается 5-9,2% наблюдений. Факторами риска раннего рецидива геморрагии являются тяжелая печеночная недостаточность, ВРВП IV степени, и ранняя отмена вазоактивных препаратов [1]. Сравнение эффективности ЭЛ и *эндоскопической склеротерапии* (ЭС) при лечении кровотечений из ВРВЖ типа GOV1 и GOV2 гемостатический эффект составил 92,9% и 77,8%, ранний рецидив геморрагии составил 7% и 22% случаев, летальность –

7,1% и 5,6%, соответственно. Осложнения чаще развивались при вмешательствах на ВРВЖ типа GOV2 [2].

При кровотоке из ВРВЖ типа IGV эффективным методом долгое время считалась ЭО склерозантами. Устойчивый гемостаз достигался в 87-93% наблюдений. Ранний рецидив кровотечения из ВРВЖ имел место в 3,5-12% наблюдений, а в отдаленном периоде частота повторного ГЭК составил 18-33% [32,37]. Однако современные консенсусы склоняются в пользу ЭО с использованием клеевых композиций [11,14]. В настоящее время, ЭО с использованием клеевых композиций становится общепризнанным эффективным методом контроля кровотечения из ВРВЖ, поскольку большинство когортных исследований сообщают о более 90% эффективности при первичном гемостазе и 22-37% частоте рецидивов кровотечений [32]. Согласно мета-анализу *Cochrane Database* [34] ЭО с *N-бутил-2-цианакрилатом* (НБЦ) оказалось сходной в обеспечении надёжного гемостаза и превосходило ЭЛ в предупреждении ранних повторных кровотечений из GOV1. В противоположность, в исследовании *Hong H.J.* и соавт. эффективность гемостаза достоверно не различалась между данными методиками (90% и 96,9% соответственно, $p=0,239$). Однако частота поздних рецидивов кровотечений была ниже в группе ЭЛ чем в группе ЭО (16,7% и 44,1%, $p=0,042$) [15]. *Tantau M.* и соавт. [39] опубликовали анализы результатов лечения 37 пациентов с GOV1 и GOV2. В данном исследовании отмечено преимущество ЭО перед ЭЛ. Эффективность первичного гемостаза составила 100% при ЭО и 88,88% в группе ЭЛ ($p=0,43$). Частота повторных кровотечений была значительно выше в группе ЭЛ по сравнению с группой ЭО (72,22% и 31,57%, $p=0,03$). Кроме того, ЭО обеспечивало больший безрецидивный период ($p=0,006$). Сходные результаты представлены в ретроспективном исследовании *Park S.J.* и соавт. [28]. Двухлетняя частота повторных кровотечений была ниже в группе ЭО по сравнению с ЭЛ (3,6% против 41,4%, $p=0,004$), а также имелась тенденция к снижению смертности в группе ЭО (6,9% против 25,8%, $p=0,050$).

Таким образом, ЭЛ или ЭО считается методом выбора при кровотечении из GOV1, а при GOV2 и IGV1 рекомендуется ЭО. Если эндоскопические методы не позволяют контролировать кровотечение из ВРВЖ, рекомендуют рассмотреть возможности применения методов второй линии или «методов спасения», в роли которых выступают рентгенэндоваскулярные методики.

Эффективность *трансъюгулярного внутривенного портосистемного шунта (TIPS)* в борьбе с кровотечениями из ВРВЖ хорошо изучена. Эффективность *TIPS* в отношении контроля ГЭК достигает 92% ($p=0,017$) с летальностью 22% ($p=0,002$) у пациентов с ВРВЖ высокого риска. Несмотря на имеющиеся обнадеживающие результаты, использование *TIPS*

ограничено наличием противопоказаний (*Child-Pugh* >11 баллов, *MELD* >20 баллов, печеночная энцефалопатия 3-4 степени, опухоль печени) и возможных осложнений (снижение портальной перфузии, усугубление энцефалопатии, окклюзия стента), технической сложностью, а также доступностью и стоимостью расходного материала [40].

Баллонно-окклюзионная ретроградная трансвенозная облитерация (BRTO) – метод, основанный на введении баллонного катетера в гастроренальный шунт через бедренную или внутреннюю яремную вену. После проведения ретроградной венографии для выявления и окклюзии коллатеральных кровеносных сосудов в варикозно расширенные вены вводят склерозант и оставляют его с экспозицией при раздутом баллоне. Собственно, гастроренальный шунт и является причиной снижения эффективности *TIPS* при лечении ГЭК из ВРВЖ. Как и *TIPS*, данная методика высокоэффективна в достижении гемостаза с показателями технической успешности более 90% [43]. *Ahmad D.S.* и соавт. (2019) опубликовали результаты мета-анализа 5 нерандомизированных исследований ($n=453$), сравнивающих эффективность *BRTO* и ЭО при кровотечении из ВРВЖ (GOV1 и IGV1) [3]. Эффективность первичного гемостаза при *BRTO* составила более 90%. По результатам анализа *BRTO* продемонстрировала статистически значимое снижение частоты рецидивов варикозного расширения вен желудка по сравнению с ЭО и частоты рецидивов кровотечений (3,6% и 23,5% соответственно). Различий в зависимости от типа ВРВЖ не наблюдалось. Статистически значимой разницы в показателях общей летальности между двумя группами не было (6-недельная летальность – 13-15%, в течение года – 20-30%). Однако в литературе отсутствуют крупномасштабные РКИ, оценивающие эффективность *BRTO* в сравнении с другими методиками. Кроме того, в опубликованных исследованиях не учитывается распределение групп по наличию СПСШ, от чего показатели эффективности *BRTO* могут значительно различаться.

В ряде научных исследований высказывается предположение, что *BRTO* более эффективная альтернатива *TIPS* при лечении кровотечений из ВРВЖ, благодаря более быстрому гемостазу и более низкой частоте рецидивов геморрагий без влияния на функцию печени [13,27]. Так в мета-анализе *Wang Y.B.* и соавт. (2016) показано, что *BRTO* эффективнее *TIPS* обеспечивает гемостаз (100% и 94,1%, $p=0,30$) и характеризуется меньшей частотой повторных кровотечений (7,43% и 22,79%, $p=0,02$). Однако, при *BRTO* выше частота послеоперационных осложнений (10,42% против 5,45%, $p=0,37$). Сходные данные получены *Gimm G.* и соавт (2019). *BRTO* превосходит *TIPS* в лечении кровотечений из ВРВЖ по надежности гемостаза (96,2% и 84,2%; $p=0,059$) и длительности безрецидивного периода (38,6% и 23,4% $p=0,001$). Однако отмечено, что *BRTO* увеличивает риск развития

отечно-асцитического синдрома (30,6%), поэтому данную процедуру следует с осторожностью применять у пациентов с рефрактерным асцитом.

Основываясь на данных вышеописанных исследований и современных действующих рекомендациях, можно сделать вывод, что методом выбора при кровотечениях из ВРВЖ является ЭО. Однако план лечения таких пациентов необходимо индивидуализировать. ЭЛ может выполняться при небольших GOV1. При рефрактерном кровотечении и неэффективности эндоскопического гемостаза, после применения зонда-обтуратора стоит рассмотреть возможность применения методик TIPS или BRTO. BRTO обладает рядом преимуществ перед TIPS относительно показателей общей выживаемости и улучшения функции печени у пациентов с кровотечением из ВРВЖ и может быть предпочтительней для пациентов с печеночной энцефалопатией или снижением функции печени при наличии гастроренального шунта и отсутствии рефрактерного асцита. Выбор метода должен зависеть от степени тяжести основного заболевания, анатомических и гемодинамических особенностей, личного опыта оператора и возможностей лечебного учреждения.

Вторичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен желудка. Целью вторичной профилактики кровотечений является снижение риска рецидива кровотечения после купирования первого эпизода ГЭК.

Сравнения эффективности применения НСББ и ЭО у пациентов с крупными ВРВЖ для вторичной профилактики кровотечения показывают, что несмотря на значительное снижение ПКГД при назначении вазоактивных средств, риск развития рецидива геморрагии и показатели общей летальности были значительно выше, чем в группе ЭО (55% и 15%, $p=0,004$; 25% и 3%, $p=0,026$, соответственно) [25]. Низкая эффективность монотерапии НСББ для профилактики рецидивов желудочных кровотечений портального генеза объясняется наличием крупных СПСШ [19]. Для улучшения результатов вторичной профилактики предлагается комбинирование этих методов. Однако, РКИ, оценивающие эффективность монотерапии ЭО и комбинированного лечения ЭО + НСББ демонстрируют, что добавление НСББ не снижает частоту рецидивов кровотечений и показатели летальности, но при этом более чем в два раза увеличивает частоту побочных явлений [17].

В настоящее время доказано, что эффективность ЭО во многом зависит от локализации ВРВЖ. Отмечено, что риск развития повторного кровотечения после эндоскопического вмешательства значительно выше при желудочных вариксах типа GOV2 (17%) и ниже при типах GOV1 (3,7%) и IGV1 (5%) [20]. В 2021 году опубликованы результаты мета-анализа 7 РКИ [8], сравнивающих ЭО с медикаментозным лечением

НСББ и эндоскопическим лигированием. Установлено большая эффективность ЭО в отношении частоты рецидива кровотечений и летальности при ВРВЖ типа GOV2 и IGV1 и схожие показатели эффективности между группами ЭО и ЭЛ при ВРВЖ типа GOV1.

Современные консенсусы расходятся во мнении, когда же формулировать показания к выполнению эндоваскулярных методик для вторичной профилактики кровотечений из ВРВЖ. *Baveno VII* и *Billroth III* рекомендуют TIPS и BRTO при неэффективности эндоскопических методов и отсутствии ответа на НСББ. Однако, в руководстве AASLD эти методики рекомендованы в качестве первой линии терапии для предотвращения повторной геморрагии из вен желудка.

По данным большинства исследований BRTO обладает явным преимуществом в предотвращении рецидивирующих кровотечений. Так частота рецидива геморрагии из ВРВЖ после ЭО составляет от 15% до 38%, а после BRTO колеблется от 0% до 9% [17,23]. Luo X. и соавт. (2021) в своём исследовании продемонстрировали убедительные результаты преимущества BRTO перед ЭО при вторичной профилактике. Рецидив желудочных кровотечений портального генеза в течение двух лет был отмечен у 34,4% пациентов, получивших ЭО, и у 15,6% пациентов, которым выполнено BRTO ($p=0,024$). Вероятность отсутствия кровотечений по всем причинам через 1 и 2 года при ЭО по сравнению с BRTO составила 77% против 96,3% и 65,2% против 92,6% ($p=0,004$). Выживаемость (87,5% в группе ЭО против 84% в группе BRTO, $p=0,649$), частота осложнений и ухудшение развития ВРВП (23,1 и 37,8% после ЭО и 26,1 и 41,3%, после BRTO, $p=0,786$) были одинаковыми в обеих группах. Методика BRTO способствовала меньшему числу госпитализаций, сокращению длительности пребывания в стационаре и снижению медицинских расходов. В других исследованиях, сравнивающих эти два метода, ЭО так же более эффективно снижала риск рецидива кровотечения, как BRTO [4,38]. Частота повторных кровотечений в течение 1 года при ВРВЖ типа GOV2 с использованием ЭО составила 22%, при BRTO – 3,5% ($p<0,01$) [38]. У пациентов с IGV1 в течение 5 лет частота рецидивов желудочных геморрагий составила 98,1% после ЭО против 58,3% после BRTO ($p<0,01$) [4]. Опубликованный мета-анализ показал, что BRTO является безопасным и наиболее эффективным методом профилактики ВРВЖ с высоким уровнем технического (96,4%) и клинического успеха (определяемого как отсутствие рецидива кровотечения из ВРВЖ или полная облитерация ВРВЖ) (97,3%) и обеспечивает более надёжную профилактику рецидивов желудочных геморрагий, относительно фармакологических и эндоскопических методов. Однако, вопрос об оптимальной профилактике кровотечений из фундальных вариксов желудка остается нерешенным. Недостатком BRTO является усугубление ПГ и перераспределение

тока крови, что потенциально способствует прогрессированию ВРВП и усугубляет асцит [27].

TIPS является эффективным методом декомпрессии портальной венозной системы и предотвращения повторного кровотечения у пациентов с циррозом печени и наличием ВРВЖ. *Lo G.H.* и соавт. (2007) опубликовали результаты РКИ, сравнивающего *TIPS* и ЭО при вторичной профилактике желудочного кровотечения портального генеза. Выявлено снижение относительного риска развития рецидива геморрагий на 71% в течение 3 лет в группе *TIPS* (11% и 38%, $p=0,014$). Однако в 26% случаев после *TIPS* развилась печеночная энцефалопатия. Несмотря на то, что *TIPS* может обеспечить надёжный гемостаз в 90% случаев острого ГЭК из ВРВЖ, данное вмешательство не подтвердило свою эффективность, как при кровотечениях из ВРВП. Возможными причинами неэффективности *TIPS* в профилактике желудочных кровотечений являются теории «близости» и «пропускной способности» [35]. Теория «близости» предполагает, что поскольку ВРВЖ (снабжаемые чаще задней и короткими желудочными венами) анатомически находятся дальше от стент-графта, вероятность их декомпрессии ниже по сравнению с ВРВП и *GOV1* (кровообеспечиваемыми преимущественно левой желудочной веной). Теория «пропускной способности» утверждает, что крупные гастроренальные шунты, связанные с *GOV2*, *IGV1*, могут конкурировать в распределении кровотока и привести к ранней дисфункции стент-графта.

Мета-анализы исследований эффективности *BRTO* и *TIPS*, демонстрируют преимущество первой методики по общей выживаемости, снижению риска развития рецидивов кровотечений из ВРВЖ типа *GOV2* (10,6% и 18,7%, $p=0,027$) и частоте развития постпроцедурной печеночной энцефалопатии (0% и 23,1%, $p<0,001$) [43,44]. Отмечена большая частота развития асцита после процедуры *BRTO* (22,4% и 4,3%, $p=0,009$). В ретроспективном исследовании *Kim S.K.* и соавт. (2017) существенных различий в частоте повторных кровотечений из *IGV* между двумя группами (*TIPS* – 7%, *BRTO* – 8%, $p=0,094$) не было выявлено. Отмечено развитие печеночной энцефалопатии (15-22%) после процедуры *TIPS*, при отсутствии данного осложнения после *BRTO*.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что *BRTO* более эффективно, чем эндоскопические методы профилактики повторных кровотечений из ВРВЖ типа *GOV2*, *IGV1* при сходной частоте осложнений и летальных исходов. *BRTO* является достаточно безопасным, клинически эффективным, экономически выгодным средством вторичной профилактики геморрагий при наличии анатомических условий и технических возможностей выполнения. Однако, принципиально важным для выполнения этой методики является наличие СПСШ – широкого гастроренального шунта. Для профилактики

рецидивов кровотечения у пациентов с варикозным расширением вен желудка типа *GOV1* рекомендуется комбинированное лечение с использованием НСББ и эндоскопических методов. При неэффективности лечения и отсутствии выраженной печеночной энцефалопатии возможно рассмотреть процедуру *TIPS*.

Хирургическое лечение варикозного кровотечения показано пациентам, у которых другие методы лечения оказались безуспешными или у которых крайне высок риск рецидивного кровотечения и развития осложнений эндovasкулярных вмешательств. Наиболее распространенными хирургическими процедурами являются операции портокавального шунтирования и азигопортального разобщения, а также, трансплантация печени, как окончательный, радикальный и наиболее эффективный метод лечения портальной гипертензии у больных с циррозом печени. Описание хирургических методов выходит за рамки данного обзора.

Заключение. Вопросы лечения и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка до сих пор остаются до конца не изучены. Несмотря на то, что на каждом научном форуме, посвященном лечению портальной гипертензии, обсуждаются вопросы лечения варикозного расширения вен желудка, определённого алгоритма действий не установлено. Доказательная база в отношении лечения пациентов с ВРВЖ не велика, многие исследования являются ретроспективными и не учитывают распределение пациентов по группам в зависимости от типа ВРВЖ, наличия гастроренального шунта и тяжести течения основной патологии ПП. Действующие рекомендации имеют низкую степень доказательности, для повышения качества рекомендаций необходимы дополнительные крупномасштабные хорошо спланированные проспективные РКИ. Выбор метода профилактики и лечения должен быть индивидуализирован на основании клинических и анатомических данных пациента, технических возможностей лечебного учреждения и навыков хирурга. Решение о стратегии лечения должны приниматься на основе консультаций с мультидисциплинарной командой, включающей гепатологов, гастроэнтерологов и интервенционных радиологов.

Литература / References

1. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Бугаев С.А., Онницев И.Е., Солдатов С.А., Алентьев С.А., Смородский А.В., Шевцов С.В., Джафаров А.А. Мини-инвазивные способы лечения и профилактики пищеводно-желудочных кровотечений портального генеза // *Анналы хирургической гепатологии*. 2022. Т. 27, № 2. С. 48–57 / Kotiv BN, Dzidzava II, Bugaev SA, Onnitsev IE, Alentiev SA, Smorodskiy AV, Shevtsov SV, Dzhafarov AA Mini-invasive sposobi lechenia i profilaktiki pishhevodno-zheludochnih krvotecheniy portalnogo genesa [Minimally invasive approaches for the treatment and prevention of gastroesophageal bleeding of portal genesis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2022;27(2);48-57. Russian.
2. Шерцингер А.Г., Жигалова С.Б., Семенова Т.С., Мартиросян Р.А. Роль эндоскопии в выборе лечения больных портальной гипертензией // *Анналы хирургической гепатологии*. 2015. Т. 20, № 2. С. 20–30 / Shertsinger AG, Zhigalova SB, Semenova TS, Martirosyan RA.

Rol' endoscopii v vibore lechenia bolnich portalnoy gipertensiy [Role of Endoscopy in the Treatment of Portal Hypertension Patients]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. 2015;20(2):20–30. Russian.

3. Ahmad, Dina & Hamdeh, Shadi & Altayar, Osama & Devineni, Harish & Esmadi, Mohammad & Murad, M. Hassan & Olivera-Martinez, Marco. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration versus Endoscopic Injection for Gastric Variceal Bleeding: A Systematic review and Meta-analysis // *GastroHep*. 2019. №1. P. 138–145 / Ahmad, Dina & Hamdeh, Shadi & Altayar, Osama & Devineni, Harish & Esmadi, Mohammad & Murad, M. Hassan & Olivera-Martinez, Marco. (2019). Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration versus Endoscopic Injection for Gastric Variceal Bleeding: A Systematic review and Meta-analysis. *GastroHep*. 2019;1:138–45.

4. Akahoshi T., Tomikawa M., Kamori M. Impact of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on management of isolated fundal gastric variceal bleeding // *Hepato Res*. 2012. Vol. 42, № 4. P. 385–393 / Akahoshi T, Tomikawa M, Kamori M. Impact of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration on management of isolated fundal gastric variceal bleeding. *Hepato Res*. 2012;42(4):385–93.

5. Arora A., Rajesh S., Meenakshi Y.S., Sureka B., Bansal K., Sarin S.K. Spectrum of hepatofugal collateral pathways in portal hypertension: an illustrated radiological review // *Insights Imaging*. 2015. Vol. 6, № 5. P. 559–572 / Arora A, Rajesh S, Meenakshi YS, Sureka B, Bansal K, Sarin SK. Spectrum of hepatofugal collateral pathways in portal hypertension: an illustrated radiological review. *Insights Imaging*. 2015;6(5):559–72.

6. Bertoldi A.S., Guetter C.R., Coltro G.A., Vosgerau L.M., Brighenti L.M.V., Fauat N.I., Kubrusly F.B., Marques C.A.M., Kubrusly L.F. Carvedilol as primary prophylaxis for gastric variceal bleeding in portal hypertension model in rats // *Arq Bras Cir Dig*. 2020. Vol. 33, № 3. P. 1525 / Bertoldi AS, Guetter CR, Coltro GA, Vosgerau LM, Brighenti LMV, Fauat NI, Kubrusly FB, Marques CAM, Kubrusly LF. Carvedilol as primary prophylaxis for gastric variceal bleeding in portal hypertension model in rats. *Arq Bras Cir Dig*. 2020;33(3):1525.

7. Bhardwaj A., Kedarisetty C.K., Vashishtha C., Bhadoria A.S., Jindal A., Kumar G. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial // *Gut*. 2017. Vol. 66, № 10. P. 1838–1843 / Bhardwaj A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Bhadoria AS, Jindal A, Kumar G. Carvedilol delays the progression of small oesophageal varices in patients with cirrhosis: a randomised placebo-controlled trial. *Gut*. 2017;66(10):1838–43.

8. Chirapongsathorn S., Manatsathit W., Farrell A., Suksamai A. Safety and efficacy of endoscopic cyanoacrylate injection in the management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis // *JGH Open*. 2021. Vol. 5, № 9. P. 1047–1055 / Chirapongsathorn S, Manatsathit W, Farrell A, Suksamai A. Safety and efficacy of endoscopic cyanoacrylate injection in the management of gastric varices: A systematic review and meta-analysis. *JGH Open*. 2021;5(9):1047–55.

9. Choe J.W., Yim H.J., Lee S.H., Chung H.H., Lee Y.S., Kim S.Y., Hyun J.J., Jung S.W., Jung Y.K., Koo J.S., Kim J.H., Seo Y.S., Yeon J.E., Lee S.W., Byun K.S., Um S.H. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding: endoscopic obturation, radiologic intervention, or observation? // *Hepato Int*. 2021. Vol. 15, №4. P. 934–945 / Choe JW, Yim HJ, Lee SH, Chung HH, Lee YS, Kim SY, Hyun JJ, Jung SW, Jung YK, Koo JS, Kim JH, Seo YS, Yeon JE, Lee SW, Byun KS, Um SH. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding: endoscopic obturation, radiologic intervention, or observation? *Hepato Int*. 2021;15(4):934–45.

10. Conejo I., Guardascione M.A., Tandon P. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018. Vol. 16, № 1. P. 132–139 / Conejo I, Guardascione MA, Tandon P. Multicenter External Validation of Risk Stratification Criteria for Patients With Variceal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(1):132–9.

11. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension // *J Hepatol*. 2022. Vol. 76, № 4. P. 959–974 / de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959–74.

12. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases // *Hepatology*. 2017. Vol. 65, № 1. P. 310–335 / Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases // *Hepatology*. 2017. Vol. 65, № 1. P. 310–335 / Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management:

2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2017;65(1):310–35.

13. Gimm G., Chang Y., Kim H.C., Shin A., Cho E.J., Lee J.H., Yu S.J., Yoon J.H., Kim Y.J. Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Management of Gastric Variceal Bleeding // *Gut Liver*. 2018. Vol. 12, № 6. P. 704–13 / Gimm G, Chang Y, Kim HC, Shin A, Cho EJ, Lee JH, Yu SJ, Yoon JH, Kim YJ. Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for the Management of Gastric Variceal Bleeding. *Gut Liver*. 2018;12(6):704–13.

14. Gralnek I.M., Camus Duboc M., Garcia-Pagan J.C., Fuccio L., Karstensen J.G., Hucl T. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline // *Endoscopy*. 2022. Vol. 54, № 11. P. 1094–1120 / Gralnek IM, Camus Duboc M, Garcia-Pagan JC, Fuccio L, Karstensen JG, Hucl T. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54(11):1094–120.

15. Hong H.J., Jun C.H., Lee du H., Cho E.A., Park S.Y., Cho S.B., Park C.H., Joo Y.E., Kim H., Choi S.K., Rew J.S. Comparison of Endoscopic Variceal Ligation and Endoscopic Variceal Obliteration in Patients with GOV1 Bleeding // *Chonnam Med J*. 2013. Vol. 49, № 1. P. 14–29 / Hong HJ, Jun CH, Lee du H, Cho EA, Park SY, Cho SB, Park CH, Joo YE, Kim H, Choi SK, Rew JS. Comparison of Endoscopic Variceal Ligation and Endoscopic Variceal Obliteration in Patients with GOV1 Bleeding. *Chonnam Med J*. 2013;49(1):14–29.

16. Huaranga-Marcelo J., Huaman M.R., Brañez-Condorena A., Villacorta-Landeo P., Pinto-Ruiz D.F., Urday-Ipanaque D., García-Gomero D., Montes-Teves P., Lozano Miranda A. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis // *J Gastrointest Liver Dis*. 2021. Vol. 30, № 1. P. 110–121 / Huaranga-Marcelo J, Huaman MR, Brañez-Condorena A, Villacorta-Landeo P, Pinto-Ruiz DF, Urday-Ipanaque D, García-Gomero D, Montes-Teves P, Lozano Miranda A. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis*. 2021;30(1):110–21.

17. Hung H.H., Chang C.J., Hou M.C., Liao W.C., Chan C.C., Huang H.C., Lin H.C., Lee F.Y., Lee S.D. Efficacy of non-selective β -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial // *J Hepatol*. 2012. Vol. 56, № 5. P. 1025–1032 / Hung HH, Chang CJ, Hou MC, Liao WC, Chan CC, Huang HC, Lin HC, Lee FY, Lee SD. Efficacy of non-selective β -blockers as adjunct to endoscopic prophylactic treatment for gastric variceal bleeding: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2012;56(5):1025–32.

18. Kim S.K., Lee K.A., Sauk S., Korenblat K. Comparison of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt with Covered Stent and Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration in Managing Isolated Gastric Varices // *Korean J Radiol*. 2017. Vol. 18, № 2. P. 345–354 / Kim SK, Lee KA, Sauk S, Korenblat K. Comparison of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt with Covered Stent and Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration in Managing Isolated Gastric Varices. *Korean J Radiol*. 2017;18(2):345–54.

19. Kovacs T.O.G., Jensen D.M. Varices: esophageal, gastric, and rectal // *Clin Liver Dis*. 2019. Vol. 23, № 4. P. 625–642 / Kovacs TOG, Jensen DM. Varices: esophageal, gastric, and rectal. *Clin Liver Dis*. 2019;23(4):625–42.

20. Lee H.A., Chang J.M., Goh H.G., Kim T.H., Lee Y.S., Suh S.J., Jung Y.K., Choi H.S., Kim E.S., Kim J.H., An H., Seo Y.S., Yim H.J., Jeon Y.T., Yeon J.E., Chun H.J., Byun K.S., Um S.H., Kim C.D. Korean Portal Hypertension Study Group. Prognosis of patients with gastric variceal bleeding after endoscopic variceal obturation according to the type of varices // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 31, № 2. P. 211–217 / Lee HA, Chang JM, Goh HG, Kim TH, Lee YS, Suh SJ, Jung YK, Choi HS, Kim ES, Kim JH, An H, Seo YS, Yim HJ, Jeon YT, Yeon JE, Chun HJ, Byun KS, Um SH, Kim CD. Korean Portal Hypertension Study Group. Prognosis of patients with gastric variceal bleeding after endoscopic variceal obturation according to the type of varices. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(2):211–7.

21. Lesmana C.R.A., Kalista K.F., Sandra S., Hasan I., Sulaiman A.S., Kurniawan J. Clinical significance of isolated gastric varices in liver cirrhotic patients: A single-referral-centre retrospective cohort study // *JGH Open*. 2020. Vol. 4, № 3. P. 511–528 / Lesmana CRA, Kalista KF, Sandra S, Hasan I, Sulaiman AS, Kurniawan J. Clinical significance of isolated gastric varices in liver cirrhotic patients: A single-

referral-centre retrospective cohort study. *JGH Open*. 2020;4(3):511-28.

22. Lo G.H., Liang H.L., Chen W.C., Chen M.H., Lai K.H., Hsu P.I., Lin C.K., Chan H.H., Pan H.B. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding // *Endoscopy*. 2007. Vol. 39, № 8. P. 679–685 / Lo GH, Liang HL, Chen WC, Chen MH, Lai KH, Hsu PI, Lin CK, Chan HH, Pan HB. A prospective, randomized controlled trial of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus cyanoacrylate injection in the prevention of gastric variceal rebleeding. *Endoscopy*. 2007;39(8):679-85.

23. Luo X., Xiang T., Wu J., Wang X., Zhu Y., Xi X., Yan Y., Yang J., García-Pagán J.C., Yang L. Endoscopic Cyanoacrylate Injection Versus Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration for Prevention of Gastric Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial // *Hepatology*. 2021. Vol. 74, № 4. P. 2074–2084 / Luo X, Xiang T, Wu J, Wang X, Zhu Y, Xi X, Yan Y, Yang J, García-Pagán JC, Yang L. Endoscopic Cyanoacrylate Injection Versus Balloon-Occluded Retrograde Transvenous Obliteration for Prevention of Gastric Variceal Bleeding: A Randomized Controlled Trial. *Hepatology*. 2021;74(4):2074-84.

24. Mallet M., Rudler M., Thabut D. Variceal bleeding in cirrhotic patients // *Gastroenterol. Rep*. 2017. Vol. 5, №3. P. 185–192 / Mallet M, Rudler M, Thabut D. Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterol. Rep*. 2017;5(3):185-92.

25. Mishra S.R., Chander Sharma B., Kumar A., Sarin S.K. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial // *Gut*. 2010. Vol. 59, № 6. P. 729–735 / Mishra SR, Chander Sharma B, Kumar A, Sarin SK. Endoscopic cyanoacrylate injection versus beta-blocker for secondary prophylaxis of gastric variceal bleed: a randomised controlled trial. *Gut*. 2010;59(6):729-35.

26. Mishra S.R., Sharma B.C., Kumar A., Sarin S.K. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial // *J Hepatol*. 2011. Vol. 54, №6. P. 1161–1167 / Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2011;54(6):1161-7.

27. Park J.K., Saab S., Kee S.T. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration (BRTO) for treatment of gastric varices: review and meta-analysis // *Dig Dis Sci*. 2015. Vol. 60, № 6. P. 1543–1553 / Park JK, Saab S, Kee ST, et al. Balloon-occluded retrograde trans-venous obliteration (BRTO) for treatment of gastric varices: review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(6):1543-53.

28. Park S.J., Kim Y.K., Seo Y.S., Park S.W., Lee H.A., Kim T.H. Cyanoacrylate injection versus band ligation for bleeding from cardiac varices along the lesser curvature of the stomach // *Clin Mol Hepatol*. 2016. Vol. 22, № 4. P. 487–494 / Park SJ, Kim YK, Seo YS, Park SW, Lee HA, Kim TH. Cyanoacrylate injection versus band ligation for bleeding from cardiac varices along the lesser curvature of the stomach. *Clin Mol Hepatol*. 2016;22(4):487-94.

29. Philips C.A., Arora A., Shetty R., Kasana V. A Comprehensive Review of Portosystemic Collaterals in Cirrhosis: Historical Aspects, Anatomy, and Classifications // *Int J Hepatol*. 2016. Vol. 2016. ID. 6170243 / Philips CA, Arora A, Shetty R, Kasana V. A Comprehensive Review of Portosystemic Collaterals in Cirrhosis: Historical Aspects, Anatomy, and Classifications. *Int J Hepatol*. 2016;2016. ID. 6170243.

30. Qi X.S., Bao Y.X., Bai M., Xu W.D., Dai J.N., Guo X.Z. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis // *World J Gastroenterol*. 2015. Vol. 21, №10. P. 3100–3108 / Qi XS, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo XZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3100-8.

31. Reiberger T., Ulbrich G., Ferlitsch A., Payer B.A., Schwabl P., Pinter M. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol // *Gut*. 2012. Vol. 62, № 11. P. 1634–1641 / Reiberger T, Ulbrich G, Ferlitsch A, Payer BA, Schwabl P, Pinter M. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol. *Gut*. 2012;62(11):1634-41.

32. Reiberger T., Puspok A., Schoder M., Baumann-Durchschein F., Bucsecs T., Datz C., Dolak W., Ferlitsch A., Finkenstedt A., Graziadei I., Hametner S., Karnel F., Krones E., Maieron A., Mandorfer M., Peck-Radosavljevic M., Rainer F., Schwabl P., Stadlbauer V., Stauber R., Tilg H., Trauner M., Zoller H., Schofl R., Fickert P. Austrian consensus

guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III) // *Wien. Klin. Wochenschr*. 2017. Vol. 129, № 3. P. 135–158 / Reiberger T, Puspok A, Schoder M, Baumann-Durchschein F, Bucsecs T, Datz C, Dolak W, Ferlitsch A, Finkenstedt A, Graziadei I, Hametner S, Karnel F, Krones E, Maieron A, Mandorfer M, Peck-Radosavljevic M, Rainer F, Schwabl P, Stadlbauer V, Stauber R, Tilg H, Trauner M, Zoller H, Schofl R, Fickert P. Austrian consensus guidelines on the management and treatment of portal hypertension (Billroth III). *Wien. Klin. Wochenschr*. 2017;129(3):135-58.

33. Reverter E., Tandon P., Augustin S., Turon F., Casu S., Bastiampillai R. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. P. 412–419 / Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146:412-9.

34. Rios Castellanos E., Seron P., Gisbert J.P., Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015. № 5. Cd010180 / Rios Castellanos E, Seron P, Gisbert JP, Bonfill Cosp X. Endoscopic injection of cyanoacrylate glue versus other endoscopic procedures for acute bleeding gastric varices in people with portal hypertension. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;5:Cd010180.

35. Saad W.E., Darcy M.D. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) vs Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for the Management of Gastric Varices // *Semin Intervent Radiol*. 2011. Vol. 28, № 3. P. 339–349 / Saad WE, Darcy MD. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) vs Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration (BRTO) for the Management of Gastric Varices. *Semin Intervent Radiol*. 2011;28(3):339-49.

36. Schwarzer R., Kivaranovic D., Paternostro R., Mandorfer M., Reiberger T., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Ferlitsch A. Carvedilol for reducing portal pressure in primary prophylaxis of variceal bleeding: a dose-response study // *Aliment Pharmacol Ther*. 2018. Vol. 47, № 8. P. 1162–1169 / Schwarzer R, Kivaranovic D, Paternostro R, Mandorfer M, Reiberger T, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Ferlitsch A. Carvedilol for reducing portal pressure in primary prophylaxis of variceal bleeding: a dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(8):1162-9.

37. Seo Y.S. Prevention and management of varices // *Clin. Mol. Hepatol*. 2018. Vol. 24, № 1. P. 20–42 / Seo YS. Prevention and management of varices. *Clin. Mol. Hepatol*. 2018;24(1):20-42.

38. Stein D.J., Salinas C., Sabri S. Balloon Retrograde Transvenous Obliteration Versus Endoscopic Cyanoacrylate in Bleeding Gastric Varices: Comparison of Rebleeding and Mortality with Extended Follow-up // *J Vasc Interv Radiol*. 2019. Vol. 30, № 2. P. 187–194 / Stein DJ, Salinas C, Sabri S. Balloon Retrograde Transvenous Obliteration Versus Endoscopic Cyanoacrylate in Bleeding Gastric Varices: Comparison of Rebleeding and Mortality with Extended Follow-up. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(2):187-94.

39. Tantau M., Crisan D., Popa D., Vesa S., Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study // *Ann Hepatol*. 2013. Vol. 13, № 1. P. 75–83 / Tantau M, Crisan D, Popa D, Vesa S, Tantau A. Band ligation vs. N-Butyl-2-cyanoacrylate injection in acute gastric variceal bleeding: a prospective follow-up study. *Ann Hepatol*. 2013;13(1):75-83.

40. Thabut D., Pauwels A., Carbonell N., Remy A.J., Nahon P., Causse X. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results // *J Hepatol*. 2017. Vol. 68, № 1. P. 73–81 / Thabut D, Pauwels A, Carbonell N, Remy AJ, Nahon P, Causse X. Cirrhotic patients with portal hypertension-related bleeding and an indication for early-TIPS: a large multicentre audit with real-life results. *J Hepatol*. 2017;68(1):73-81.

41. Villanueva C., Albillos A., Genesca J. Beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet*. 2019. Vol. 393. P. 1597–1608 / Villanueva C, Albillos A, Genesca J. Beta blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2019;393:1597-608.

42. Wang Z.W., Liu J.C., Zhao F., Zhang W.G., Duan X.H., Chen P.F., Yang S.F., Li H.W., Chen F.W., Shi H.S., Ren J.Z. Comparison of the Effects of TIPS versus BRTO on Bleeding Gastric Varices: A Meta-Analysis // *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 2020. ID5143013 /

Wang ZW, Liu JC, Zhao F, Zhang WG, Duan XH, Chen PF, Yang SF, Li HW, Chen FW, Shi HS, Ren JZ. Comparison of the Effects of TIPS versus BRTO on Bleeding Gastric Varices: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020;2020. ID5143013.

43. Yokoyama K., Yamauchi R., Shibata K., Fukuda H., Kunimoto H., Takata K. Endoscopic treatment or balloon-occluded retrograde transvenous obliteration is safe for patients with esophageal/gastric varices in Child-Pugh class C end-stage liver cirrhosis // *Clin Mol Hepatol.* 2019;25(2):183–189 / Yokoyama K, Yamauchi R, Shibata K, Fukuda H, Kunimoto H, Takata K. Endoscopic treatment or balloon-

occluded retrograde transvenous obliteration is safe for patients with esophageal/gastric varices in Child-Pugh class C end-stage liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2019;25(2):183-9.

44. Yu Q., Liu C., Raissi D. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration Versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Gastric Varices: A Meta-Analysis // *J Clin Gastroenterol.* 2021. Vol. 55, № 2. P. 147–158 / Yu Q, Liu C, Raissi D. Balloon-occluded Retrograde Transvenous Obliteration Versus Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt for Gastric Varices: A Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(2):147-58.

Библиографическая ссылка:

Дзидзава И.И., Котив Б.Н., Джафаров А.А., Бугаев С.А., Солдатов С.А., Слободяник А.В., Смородский А.В., Гусарова П.А., Щемелев А.А. Малоинвазивные методы лечения и профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен желудка у больных с синдромом портальной гипертензии (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий.* 2024. №2. С. 35–43. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-35-43. EDN VYQRDP.

Bibliographic reference:

Dzidzava II, Kotiv BN, Dzhafarov AA, Bugaev SA, Soldatov SA, Slobodyanik AV, Smorodsky AV, Gusarova PA, Shchemelev AA. Maloinvazivnye metody lecheniya i profilaktiki krvotечений iz varikozno rasshirennykh ven zheludka u bol'nykh s sindromom portal'noy gipertenzii (obzor literatury) [Minimally invasive methods of treatment and prevention of bleeding from gastric varices in patients with portal hypertension syndrome (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies.* 2024;2:35-43. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-35-43. EDN VYQRDP. Russian.

УДК: 616-005.4-007 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-44-47 EDN GFVAFY

**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН МЕТОДОМ ТАНГЕНЦИАЛЬНОЙ НЕКРЭКТОМИИ И АУТОДЕРМОПЛАСТИКИ**

С.Г. КУРБАНОВА, А.В. СМОЛЬКИНА, С.Г. ЧЕБЫКИН, С.И. БАРБАШИН

*ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
ул. Архитектора Ливчака, д. 2, г. Ульяновск, 432017, Россия*

Аннотация. *Цель работы* – изучить результаты лечения гнойных ран методом тангенциальной некрэктомии и аутодермопластики. **Материалы и методы исследования.** В процессе исследования изучен опыт работы хирургической клиники ГУЗ Центральной Городской клинической больницы Ульяновского Государственного Университета в отношении двух пациентов. Пациентка Б., 35 лет, поступила в отделение 09.03.2023 г. с термическим ожогом 2-3 степени правой нижней конечности, S–5% поверхности тела. На следующий день после госпитализации пациентке Б. была произведена тангенциальная некрэктомия. Пациент С., 65 лет, поступил в отделение 08.11.2022 г. с термическим ожогом 2-3 степени правой кисти, обеих нижних конечностей, S–11% поверхности тела. На следующий день после госпитализации была осуществлена тангенциальная электродерматомная некрэктомия, спустя сутки – повторная тангенциальная электродерматомная некрэктомия. **Результаты и их обсуждение.** Спустя две недели после госпитализации пациентка Б. была выписана на амбулаторное долечивание из отделения с полным закрытием раны. При этом кожные трансплантаты прижились в полном объеме. Подготовка пациента С., 65 лет, к пластике в послеоперационном периоде способствовала выявлению остро воспалительных явлений, а именно чрезмерной обильной серозной экссудации. Спустя три недели после госпитализации пациент С. был выписан из отделения на амбулаторное долечивание с закрытием раны в полном объеме. **Выводы.** Тангенциальная некрэктомия с послеоперационной обработкой гнойных ран пациентов позволяет значительно оптимизировать метаболизм в тканях и усилить антиоксидантную защиту в условиях течения острой гнойно-некротической воспалительной реакции.

Ключевые слова: тангенциальная некрэктомия, послеоперационная обработка, гнойная рана, кожный трансплантат, аутодермопластика, воспалительная реакция, грануляционная ткань, статин, термический ожог.

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS BY TANGENTIAL NECRECTOMY AND AUTODERMOPLASTY

S.G. KURBANOVA, A.V. SMOLKINA, S.G. CHEBYKIN, S.I. BARBASHIN

Ulyanovsk State University, 2 Architect Livchak str., Ulyanovsk, 432017, Russia

Abstract. *The purpose of the study* is to examine the results of treatment of purulent wounds by tangential necrectomy and autodermoplasty. **Materials and methods.** During the study we analyzed the experience of the surgical clinic of GUZ [State Institution of Healthcare] of the Central City Clinical Hospital of Ulyanovsk State University in relation to two patients. Patient B., 35 years old, was admitted to the department on March 9, 2023 with a 2-3 degrees thermal burn of the right lower limb, S was 5% of the body surface. The next day after hospitalization, patient B. underwent a tangential necrectomy. Patient S., 65 years old, was admitted to the department on November 8, 2022 with a 2-3 degrees thermal burn of the right hand and both lower extremities, S was 11% of the body surface. The next day after hospitalization, a tangential electrodermatom necrectomy was performed, and a day later, a second tangential electrodermatom necrectomy. **Results.** Two weeks after hospitalization, patient B. was discharged for outpatient follow-up with complete wound closure. At that time, skin grafts completely regenerated. Preparation of patient S., 65 years old, for plastic surgery in the postoperative period contributed to the detection of acute inflammatory phenomena, namely excessive abundant serous exudation. Three weeks after hospitalization, patient S. was discharged from the department for outpatient follow-up treatment with full wound closure. **Conclusion.** Tangential necrectomy with postoperative treatment of purulent wounds in patients makes it possible to significantly optimize metabolism in tissues and strengthen antioxidant protection during an acute purulent-necrotic inflammatory reaction.

Key words: tangential necrectomy, postoperative treatment, purulent wound, skin graft, autodermoplasty, inflammatory reaction, granulation tissue, statin, thermal burn.

Введение. Гнойные раны подразумевают воспалительный процесс инфекционного характера, которые проявляются у пациента в результате нагноения раны мягких тканей, огнестрельного ранения или каких-либо механических повреждений. В большинстве случаев такие раны обрабатываются различными антисептическими средствами, к примеру, детергентами, йодопироном или хлорамином Б [1]. В целях определения метода лечения целесообразно акцентировать внимание на характерные симптомы

рассматриваемых ран [2]. В частности, значительную важность имеет специфика гнойного отделяемого и болезненных ощущений пациента. Локализация гнойной раны непосредственно на суставной поверхности может существенно повлиять на подвижность данного сустава [3].

В медицинской практике дискутируется вопрос относительно сокращения фатальности патологии абсцесса, в том числе путем более результативной обработки пиогенной капсулы. Кроме того, до сих пор

продолжаются поиски инвазивного лечения в целях дренирования гноя. Обозначенные поиски могут быть сопряжены с изменением существующего перечня антибиотиков, которые обычно предназначены для предотвращения интенсивного распространения инфекции накануне процедуры дренирования гноя [4]. Поиск более результативного и безболезненного метода лечения также связан с тем, что непосредственно инфекционный процесс раны приводит к интенсивному загноению. Если избежать процесса загноения, то представляется возможным определить в отношении пациента иной курс лечения, относящийся к инфекционной ране. Соответственно, обрывается возможность предупреждения доведения пациента до стадии тяжелой интоксикации или летального исхода по причине того, что именно гнойные раны зачастую выступают фактором возникновения сепсиса [5].

Ежегодная официальная статистика показывает, что около 13 млн. человек попадают в стационары по причине травматических ран. Среди них у 34,6% – обнаруживаются осложнения в виде гнойных ран [6]. Некоторые исследователи указывают на важность изучения уровня альбумина, иммуноглобулинов, а также реактивного белка при выявлении наиболее результативных методов лечения гнойных ран [7]. Однако если терапия затрагивает, к примеру, бактериальный конъюнктивит, то метод обработки обильных гнойных выделений анестетическими средствами может оказаться неэффективным, если структурно и содержательно не изучить анамнез пациента [8]. В других случаях, к примеру, гнойные осложнения в результате инфекции микобактерии верхних конечностей пациента в медицинской практике встречаются достаточно редко, однако они могут привести к хроническому тендовагиниту в тяжелой форме. Несвоевременная диагностика подобных гнойных ран приводит к неблагоприятному исходу, что вынуждает прибегать к введению антибиотиков и радикальной санации некротизированных тканей путем сочетания химеотерапии и хирургического кюретажа [9]. Дискуссии в отношении поисков методов лечения гнойных ран прослеживаются также в отношении возможности предупреждения при помощи йода, который в таких случаях противопоказан беременным женщинам, пациентам с патологией щитовидной железы и новорожденным [10]. В то же время существуют заслуживающие внимание такие методы терапии, как двухдневная антибиотикотерапия с применением Цефалексина [11]. Вне зависимости от прогрессирующих методов лечения некоторые исследователи призывают продолжать полагаться на компьютерную томографию, которая может определить степень возможности терапии посредством исключительно антибиотических средств [12].

Цель работы – изучить результаты лечения гнойных ран методом тангенциальной некрэктомии

и аутодермопластики.

Материалы и методы исследования. В процессе исследования изучен опыт работы хирургической клиники Университетской клинической больницы №1 им. С.П. Миротворцева Саратовского государственного медицинского университета м. И.В. Разумовского в отношении двух пациентов.

Пациентка Б., 35 лет, поступила в отделение 09.03.2023 г. с термическим ожогом 2-3 степени правой нижней конечности, S–5% поверхности тела. При диагностике была выявлена эпилепсия как сопутствующее заболевание. Пациентка жаловалась на ожоговую рану правого бедра, а также умеренной интенсивности боли в ожоговой ране. Госпитализация в отделение была осуществлена по направлению скорой медицинской помощи. На следующий день после госпитализации была произведена тангенциальная некрэктомия.

Пациент С., 65 лет, поступил в отделение 08.11.2022 г. с термическим ожогом 2-3 степени правой кисти, обеих нижних конечностей, S–11% поверхности тела. При обследовании были также выявлены: гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, хронический простатит, аденома предстательной железы, а также сахарный диабет 2 типа впервые выявленный. Целевой уровень $HbA_{1c} < 7/5\%$. Госпитализация в отделение была осуществлена по направлению скорой медицинской помощи. На следующий день после госпитализации была осуществлена тангенциальная электродерматомная некрэктомия, спустя сутки – повторная тангенциальная электродерматомная некрэктомия.

Результаты и их обсуждение. В послеоперационном периоде подготовки к кожной пластике для пациентки Б., 35 лет, проводились перевязки один раз в двое суток с кислотосодержащей смесью порошков. Для исследуемой пациентки Б. перевязки были безболезненными, кроме того, местное применение молочной кислоты и статины обладает обезболивающим эффектом. Воспаление в ране имело серьезный характер, также отмечался интенсивный рост грануляционной ткани, что относит возможность данной терапии к наиболее приемлемым с учетом используемых антисептических средств [1]. Грануляции чистые, розовые. На девятые сутки после иссечения некроза пациентке Б. выполнено пластическое закрытие раневого дефекта. Данный аспект указывает на корректную оценку характерных симптомов ожоговой раны пациентки, о целесообразности которой отмечалось исследователями [2]. Спустя десять дней после госпитализации пациентке Б. была выполнена свободная аутодермопластика расщепленными кожными трансплантатами. В послеоперационном периоде наблюдалось приживание кожных трансплантатов в полном объеме. Следует отметить, что в процессе подготовки раны к кожной пластике антибактериальная и обезболивающая терапия пациентке Б.

не были назначены. Спустя две недели после госпитализации пациентка Б. была выписана на амбулаторное долечивание из отделения с полным закрытием раны. При этом кожные трансплантаты прижились в полном объеме (рис. 1).

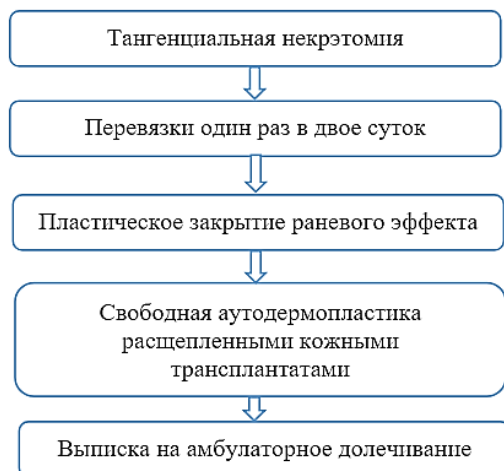


Рис. 1. Этапы терапии пациентки Б., 35 лет

Подготовка пациента С., 65 лет, к пластике в послеоперационном периоде способствовала выявлению остро воспалительных явлений, а именно чрезмерной обильной серозной экссудации. Данное обстоятельство подтвердило важность своевременной диагностики во избежание применения радикальной санации [9]. Воспалительные явления на третьи сутки после операционного вмешательства купировались, что подтвердило справедливость доводов относительно целесообразности более тщательного изучения анамнеза пациента [8], в том числе на предмет переносимости некоторых антисептических средств, к примеру, йода [10]. Согласно клинической картине раны пациента С., отмечался переход от дегенеративной к регенеративной фазе воспаления, что позволило предупредить интенсивное загноение раны на фоне вероятного инфекционного процесса [5], однако проведение данному пациенту компьютерной томографии позволило бы выявить возможные дополнительные сведения и степени восстановления мягких тканей пациента. Частота перевязок пациенту С. осуществлялась один раз в двое суток с кислотосодержащей смесью порошков. Перевязки для пациента С. были безболезненными, так как местное применение молочной кислоты и статины обладает эффектом обезболивающего характера. Воспаление в ране отличалось серозным характером, также был выявлен интенсивный рост грануляционной ткани. При этом грануляции чистые, розовые с отсутствием гнойного отделяемого и выраженным оживлением краевой эпителизации. В ране пациента С. отсутствовали воспаления экссудативного характера с обильной серозной экссудацией и гнойного отделяемого. У пациента С. также отмечалось отсутствие

перифокального воспаления, а также интенсивный рост грануляционной ткани. Наблюдалось снижение процессов экссудации, увеличение числа грануляций, в том числе эпителизация. Спустя две недели после госпитализации пациенту С. была осуществлена свободная аутодермопластика расщепленными кожными трансплантатами. При наблюдении за состоянием пациента С. в послеоперационном периоде прослеживалось приживание кожных трансплантатов в полном объеме. Спустя три недели после госпитализации пациент С. был выписан из отделения на амбулаторное долечивание с закрытием раны в полном объеме. При этом в полном объеме осуществлено приживание кожных трансплантатов (рис. 2).



Рис. 2. Этапы терапии пациента С., 65 лет

Выводы. Таким образом, тангенциальная некрэтомия с послеоперационной обработкой гнойных ран пациентов, в том числе кислотосодержащей смесью порошком и местным обезболиванием, позволяет значительно оптимизировать метаболизм в тканях и усилить антиоксидантную защиту в условиях течения острой гнойно-некротической воспалительной реакции. Фактор улучшения метаболизма в тканях после гнойных ран в результате ожога позволяет поддерживать жизнедеятельность организма пациента. Кроме того, представляется возможным катализировать рост и развитие клеток, а также существенно сохранить их структуру. Исследуемый метод лечения способствовал выявить возможность обеспечения противоокислительной системы защиты организма пациента, при этом на фоне ускоренного метаболизма способствует устранению нарушенных клеточных структур. Исследование также показало, что рассматриваемый метод терапии позволяет обеспечить в сжатые сроки результативную подготовку ожоговой раны к процессу аутодермопластики посредством интенсивного роста грануляционных тканей с абсолютным приживлением кожных аутодермотрансплантатов. К положительным аспектам подготовки ожоговой раны каждого исследуемого пациента представляется возможным отнести отсутствие у них

различных ссадин и множественных необширных и неглубоких ранений, а также пулевых ранений. Обработка раны кислотосодержащей смесью порошков в процессе исследования была возможной по причине наличия поверхностного гнойного ранения с повреждением мягких тканей кожи. Аутодермопластика обеспечивает сроки пластического закрытия до двух суток, при этом приживление трансплантатов в среднем обеспечивается до 80 %. Поэтапная терапия двух исследуемых пациентов указывает на заметное влияние осложнений и сопутствующих заболеваний при тангенциальной некрэтомии и соответствующих мероприятиях, что способствует целесообразности разработки моделей лечения гнойных ран с учетом наиболее выраженных сопутствующих заболеваний и характерных осложнений.

Литература / References

1. Гатиатуллин И.З., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А. Результаты применения гидроксиапатитколлагенового композита в сравнении с другими методами комплексного лечения гнойных ран мягких тканей // Оренбургский медицинский вестник. 2019. №2 (26). С. 10–14 / Gatiatullin IZ, Shevlyuk NN, Tret'yakov AA. Rezul'taty primeneniya gidroksiapatitkollagenovogo kompozita v sravnenii s drugimi metodami kompleksnogo lecheniya gnoynykh ran myagkikh tkaney [Results of the use of hydroxyapatite collagen composite in comparison with other methods of complex treatment of purulent wounds of soft tissues]. Orenburg Medical Bulletin. 2019;2(26):10-4. Russian.
2. Карчалова А.М., Бейсенов Б.Б., Жанайдаров Ж.С., Бердикходжаев М.С. Факторы риска и лечение гнойно-воспалительных осложнений в спинальной хирургии: литературный обзор // Вестник КазНМУ. 2021. №4. С. 364–371 / Karchalova AM, Beysenov BB, Zhanaydarov ZhS, Berdikhodzhaev MS. Faktory riska i lechenie gnoyno-vospalitel'nykh oslozhneniy v spinal'noy khirurgii: literaturnyy obzor [Risk factors and treatment of purulent-inflammatory complications in spinal surgery: a literary review]. Bulletin of KazNMU. 2021;4:364-71. Russian.
3. Кузьмичев А.С., Богатиков А.А., Добрецов К.Г., Зайцева И.В. Применение наночастиц в лечении гнойных ран // Российские биомедицинские исследования. 2022. №3. С. 36–42 / Kuz'michev AS, Bogatikov AA, Dobretsov KG, Zaytseva IV. Primenenie nanochastits v lechenii gnoynykh ran [Application of nanoparticles in the treatment of purulent wounds]. Russian biomedical research. 2022;3:36-42. Russian.
4. Маликов М.Х., Бокиев Ф.Б., Махмадзулова Н.А. Раневые гнойно-воспалительные осложнения после ненатяжной герниопластики // Вестник Авиценны. 2022. №4. С. 532–540 / Malikov MKh, Bokiev FB, Makhmadkulova NA. Ranevye gnoyno-vospalitel'nye oslozhneniya posle nenatyazhnoy gernioplastiki [Wound purulent-inflammatory complications after non-prolonged hernioplasty]. Avicenna's Bulletin. 2022;4:532-40. Russian.
5. Мoшкин А.С. Особенности заживления экспериментальных ран в условиях локальной иммунотерапии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №5. Публикация 1-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-12.pdf> (дата обращения 14.10.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16686 / Moshkin AS. Osobennosti zashivleniya jeksperimental'nykh ran v usloviyakh lokal'noj immunoterapii [Properties of the experimental wound healing in conditions of local immunotherapy]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Oct 14];5 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-5/1-12.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16686.
6. Табалдыев А.Т. Современные методы лечения гнойных ран и их эффективность // Бюллетень науки и практики. 2022. №12. С. 3311–3319 / Tabaldyev AT. Sovremennyye metody lecheniya gnoynykh ran i ikh effektivnost' [Modern methods of treatment of purulent wounds and their effectiveness]. Bulletin of science and practice. 2022;12:3311-9. Russian.
7. Ярыгин Н.В., Паршиков М.В., Зайратьянц О.В. Возможности локальной иммунотерапии в профилактике гнойно-воспалительных осложнений при открытых переломах длинных костей конечностей // Политравма. 2021. №2. С. 27–33 / Yarygin NV, Parshikov MV, Zayrat'yaunts OV. Vozmozhnosti lokal'noy immunoterapii v profilaktike gnoyno-vospalitel'nykh oslozhneniy pri otkrytykh perelomakh dlinnykh kostey konechnostey [Possibilities of local immunotherapy in the prevention of purulent-inflammatory complications in open fractures of long bones of extremities]. Polytrauma. 2021;2:27-33. Russian.
8. Chai C.S., Kho S.S., Chan S.K., Tee T.T., Tie S.T. Images of the month: Pulmonary cement embolism // Clin Med (Lond). 2021. Vol. 1, № 21. P. 114–115. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0913 / Chai CS, Kho SS, Chan SK, Tee TT, Tie ST. Images of the month: Pulmonary cement embolism. Clin Med (Lond). 2021; 21(1):e114-e115. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0913.
9. Cronau H., Kankanala R.R., Mauger T. Diagnosis and management of red eye in primary care // Am Fam Physician. 2010. Vol. 2, № 81. P. 137–144 / Cronau H, Kankanala RR, Mauger T. Diagnosis and management of red eye in primary care. Am Fam Physician. 2010;81(2):137-44.
10. Ghafouri H.B., Bagheri-Behzad B., Yasinzadeh M.R., Modirian E., Divsalar D., Farahmand S. Prophylactic Antibiotic Therapy in Contaminated Traumatic Wounds: Two Days versus Five Days Treatment // Bioimpacts. 2012. Vol. 1, № 2. P. 33–37. DOI: 10.5681/bi.2012.004 / Ghafouri HB, Bagheri-Behzad B, Yasinzadeh MR, Modirian E, Divsalar D, Farahmand S. Prophylactic Antibiotic Therapy in Contaminated Traumatic Wounds: Two Days versus Five Days Treatment. Bioimpacts. 2012;2(1):33-7. DOI: 10.5681/bi.2012.004.
11. Lucio-Villegas Menéndez M.E., González L.L., Gutiérrez Pérez M.I., Lluch N.A., Morató Agustí M.L., Cachafeiro S.P. Grupo de Enfermedades Infecciosas de la semFYC; Coordinadora del Grupo Infecciosas SocalemFYC. Consejos para pacientes [Patient advice] // Aten Primaria. 2014. Vol. 2, №46. P. 25–31. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70057-5 / Lucio-Villegas Menéndez ME, González LL, Gutiérrez Pérez MI, Lluch NA, Morató Agustí ML, Cachafeiro SP. Grupo de Enfermedades Infecciosas de la semFYC; Coordinadora del Grupo Infecciosas SocalemFYC. Consejos para pacientes [Patient advice]. Aten Primaria. 2014;2(46):25-31. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70057-5.
12. Tomori Y., Mochizuki T., Ohno H., Nanno M., Majima T. Purulent Flexor Tendon Rupture of the Hand due to Mycobacterium abscessus Infection: A Case Report and Review of the Literature // J Nippon Med Sch. 2022. Vol. 3, № 89. P. 347–354. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-110 / Tomori Y, Mochizuki T, Ohno H, Nanno M, Majima T. Purulent Flexor Tendon Rupture of the Hand due to Mycobacterium abscessus Infection: A Case Report and Review of the Literature. J Nippon Med Sch. 2022; 89(3):347-54. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-110.

Библиографическая ссылка:

Курбанова С.Г., Смолькина А.В., Чебыкин С.Г., Барбашин С.И. Опыт лечения гнойных ран методом тангенциальной некрэтомии и аутодермопластики // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 44–47. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-44-47. EDN GFVAFY.

Bibliographic reference:

Kurbanova SG, Smolkina AV, Chebykin SG, Barbashin SI. Opyt lecheniya gnoynykh ran metodom tangentsial'noy nekrektozii i autoder-moplastiki [Experience in the treatment of purulent wounds by tangential necrectomy and autodermplasty]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:44-47. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-44-47. EDN GFVAFY. Russian.

УДК: 613.955 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-48-52 EDN RPYEGP

**АНАЛИЗ РИСКОВ НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА КАК ИНСТРУМЕНТ ПРОФИЛАКТИКИ НАРУШЕНИЙ ОСАНКИ И ЗРЕНИЯ В ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**

И.И. НОВИКОВА*, М.С. ШЕПТУНОВ**, О.М. КУЛИКОВА*, М.А. ЛОБКИС*, С.П. РОМАНЕНКО*, М.А. КУЗЬМЕНКО*

*ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, ул. Пархоменко, д. 7, г. Новосибирск, 630100, Россия

**Управление Роспотребнадзора по Амурской области,
ул. Первомайская, д. 30, Амурская область, г. Благовещенск, 675002, Россия

Аннотация. Введение. Сохранение здоровья школьников – одна из приоритетных задач современного здравоохранения. **Цель исследования** – разработать и апробировать методику оценки рисков нарушения осанки и зрения у детей школьного возраста. **Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось в школах г. Новосибирска и г. Благовещенска. В исследовании приняли участие 302 обучающихся первой ступени обучения. Различия между структурами, задающими распределение детей по группам риска возникновения заболеваний, в экспериментальной и контрольной группах в ходе эксперимента оценивались с применением индекса В.М. Рябцева. **Результаты и их обсуждение.** Разработана новая методика количественной оценки рисков нарушений осанки и зрения у детей школьного возраста, позволяющая с достаточной точностью прогнозировать возникновение заболеваний у ребенка в динамике, в том числе под негативным воздействием факторов образовательной среды, разрабатывать профилактические мероприятия и осуществлять гигиенический мониторинг в школах. По результатам оценки риска нарушений осанки и зрения рекомендуется проведение разъяснительной работы с детьми и родителями о необходимости снижения рисков за счет «управляемых» факторов, а также проводить профилактические мероприятия в общеобразовательной организации. Определено, что применение разработанных профилактических мероприятий эффективно, если различия между структурами, определяющими распределение детей по уровням риска в начальный и конечный периоды времени, не превышает значения 0,15, рассчитанного по методике В.М. Рябцева, и при этом количество детей с выявленными нарушениями здоровья, со средним, выше среднего и высоким уровнем риска в конце исследуемого периода не увеличилось. В ходе апробации были получены результаты, свидетельствующие об эффективности разработанной методики. В контрольной группе, где не использовались адресные профилактические мероприятия, количество детей с высоким уровнем риска увеличилось, также среди обучающихся зарегистрированы вновь установленные случаи нарушений зрения и осанки. **Заключение.** Результаты исследования могут быть использованы при разработке систем гигиенического мониторинга, в научных исследованиях для выявления закономерностей возникновения заболеваний детей в современных условиях.

Ключевые слова: риски нарушения здоровья; миопия; болезни опорно-двигательного аппарата; профилактика заболеваемости; дети школьного возраста; гигиенический мониторинг.

ANALYSIS OF THE RISKS OF HEALTH IMPAIRMENTS IN SCHOOL-AGE CHILDREN AS A TOOL FOR THE PREVENTION OF POSTURE AND VISION IMPAIRMENTS IN GENERAL EDUCATION ORGANIZATIONS

I.I. NOVIKOVA*, M.S. SHEPTUNOV**, O.M. KULIKOVA*, M.A. LOBKIS*, S.P. ROMANENKO*, M.A. KUZMENKO*

*Federal Budgetary Institution of Science “Novosibirsk Scientific and Research Institute of Hygiene” of Rosпотребнадзор,
7 Parkhomenko str., Novosibirsk, 630108, Russia

**Department of Rosпотребнадзор for the Amur Region, 30 Pervomaiskaya str., Amur region, Blagoveshchensk, 675002, Russia

Abstract. Introduction. Preserving the health of schoolchildren is one of the priorities of modern healthcare. **The aim of the study** is to develop and test a methodology for assessing the risks of impaired posture and vision in school-age children. **Materials and methods.** The study was conducted in schools of Novosibirsk and Blagoveshchensk. The study involved 302 primary education students. The differences between the structures defining the distribution of children by risk groups for diseases in the experimental and control groups during the experiment were evaluated using the V.M. Ryabtsev index. **Results and their discussion.** A new methodology has been developed for quantifying the risks of posture and vision disorders in school-age children, which allows predicting the occurrence of diseases in a child with sufficient accuracy in dynamics, including the ones which progress under the negative influence of the educational environment factors, developing preventive measures and carrying out hygienic monitoring in schools. Based on the results of the risk assessment of posture and vision disorders, it is recommended to conduct explanatory work with children and parents about the need to reduce risks due to “controlled” factors, as well as to carry out preventive measures in a general education organization. It is determined that the use of the developed preventive measures is effective if the differences between the structures that determine the distribution of children by risk levels in the initial and final time periods do not exceed the value of 0.15 calculated by the V.M. Ryabtsev method and at the same time, the number of children with identified health disorders, with an average, above average and high risk level at the end

of the study period did not increase. During the testing, the results were obtained, indicating the effectiveness of the developed methodology. In the control group, where targeted preventive measures were not used, the number of high-risk children increased, and newly established cases of visual and posture disorders were also registered among the students. **Conclusion.** The results of the study can be used in the development of hygienic monitoring systems, in scientific research to identify patterns of occurrence of children's diseases in modern conditions.

Keywords: risks of health disorders; myopia; diseases of the musculoskeletal system; prevention of morbidity; school-age children; hygienic monitoring.

Введение. В настоящее время становятся актуальными вопросы оценки рисков нарушения здоровья детей школьного возраста. Современная цифровизация, внедрение инновационных и информационных технологий в деятельность человека способствуют трансформации поведенческих паттернов, в том числе связанных с двигательной активностью, что способствует гиподинамии и увеличению количества заболеваний, связанных с ожирением, нарушениями осанки и зрения [1,2]. Увеличение времени работы с современными электронными устройствами также способствует росту заболеваемости населения, особенно резко отмечается динамика увеличения количества нарушений осанки и зрения у детей школьного возраста [3-5]. По статистическим данным *Brien Holden Vision Institute* к 2050 году 49,8% населения мира будут иметь миопию и практически каждый – нарушения осанки [6].

Возникает необходимость разработки современных методов, объективизирующих риски здоровью и необходимость реализации профилактических мероприятий, которые можно было бы реализовать в каждой общеобразовательной организации в реально существующих условиях, что, несомненно, будет способствовать снижению рисков нарушений здоровья [7]. Значительную часть времени ребенок проводит в образовательной организации над выполнением учебных и проектных заданий, в том числе с применением интерактивного оборудования и гаджетов. Мониторинговые мероприятия, реализуемые в общеобразовательных организациях в рамках производственного контроля, а также результаты контрольно-надзорных мероприятий в отношении факторов риска здоровью детей, должны не только визуализировать выявляемые проблемы, но и решать задачи снижения негативного влияния факторов внешней среды на развивающийся организм. Для обоснования решений поставленной задачи могут использоваться методы идентификации и количественной оценки фактических рисков здоровью [8,9]. Применение методов системного анализа и теории рисков позволит с достаточной точностью прогнозировать вероятность возникновения нарушений здоровья с учетом действующих в общеобразовательной организации и семье факторов риска и стереотипов поведения, а также прогнозировать эффективность реализуемых профилактических мероприятий в снижении индивидуальных рисков здоровью детей.

Цель исследования – разработать и апробировать методику оценки индивидуальных рисков

нарушения осанки и зрения школьников.

Материалы и методы исследования. Алгоритм количественной оценки рисков возникновения нарушений осанки и зрения разработан с применением теории рисков и методов эконометрического анализа. Описание методики построения приведено в источнике [1].

Оценка рисков производится через анализ влияния негативных факторов на вероятность возникновения вышеуказанных нарушений по формуле:

$$R = 2,12 * \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (1)$$

где R – риск, $2,12$ – поправочный коэффициент, учитывающий оптимальное значение порога отсека при определении риска нарушений осанки и (или) зрения, составляет в 0,47.

Значение y задается выражением:

$$y = -4,3589 + 4,1069 x_{1(\Sigma 1.1.-1.5)} + 3,0181 x_2 + 1,9200 x_3 + 1,5057 x_{4(\Sigma 4.1.-4.2)}, \quad (2)$$

где x_1 – факторы, обеспечивающие поддержание рациональной рабочей позы и профилактику зрительного переутомления, перенапряжения мышц спины и шеи от статической нагрузки (+/-), стандартная ошибка – 0,917, $p=2,37 \times 10^{-5}$; x_2 – нерациональное использование ребенком электронных средств обучения, в том числе более 3 часов в сутки (+/-), стандартная ошибка – 0,769, $p=8,74 \times 10^{-5}$; x_3 – дефицит в суточном бюджете времени на прогулки (+/-), стандартная ошибка – 0,9509, $p=0,043$; x_4 – наследственная отягощенность (+/-), стандартная ошибка – 0,406, $p=0,032$.

Количественному значению вероятности формирования нарушений осанки и (или) зрения соответствует характеристика уровня риска R :

- «низкий риск» – $R < 0,05$;
- «риск ниже среднего» – $0,05 \leq R < 0,25$;
- «средний риск» – $0,25 \leq R < 0,75$;
- «риск выше среднего» – $0,75 \leq R < 0,95$;
- «высокий риск» – $R \geq 0,95$.

Вероятность наступления события в текущем учебном году для группы значений «низкого риска» составляет менее 0,12%; для группы значений «риска ниже среднего» – от 0,12% до 2,94%; для группы значений «среднего риска» – от 2,95% до 26,53%; для группы значений «риск выше среднего» – от 26,54% до 42,57%; для группы значений «риск высокий» 42,58 – 46,23%.

Рациональная реализация профилактических мероприятий в отношении управляемых факторов (1-3) может суммарно снизить риски на 85,8%, в том числе по группе № 1 – на 39,1%, по группе № 2 – на 28,6%, по группе № 3 – на 18,1%.

По результатам оценки риска нарушений осанки и зрения рекомендуется проведение разъяснительной работы с детьми и их родителями о необходимости снижения рисков за счет «управляемых» факторов (группы факторов 1, 2, 4), а также назначать проведение мероприятий, направленных на профилактику нарушений зрения и осанки, в том числе для детей: 1) с «низким» и «умеренным риском» – общие профилактические мероприятия (рациональный подбор мебели с учетом ростовой группы ребенка, контроль за рабочей позой ребенка во время занятий в школе и дома, контроль за уровнем освещенности рабочей поверхности и расстояния от органа зрения до рабочей поверхности, регулярные физкультминутки и гимнастика для глаз, ежедневные прогулки продолжительностью не менее 2-х часов в день, здоровое питание, сокращение экранного времени и т.д. с учетом результатов интервьюирования); 2) с «риском выше среднего» рекомендуется наряду с общими профилактическими мероприятиями назначать дополнительные специальные мероприятия (консультация офтальмолога и по показаниям медикаментозное и (или) аппаратное снижение напряжения аккомодации; прохождение обследования позвоночника методом компьютерной оптической топографии и консультация ортопеда, по показаниям ЛФК); 3) с «высоким риском» рекомендуется наряду с общими профилактическими мероприятиями и дополнительными специальными мероприятиями – основные специальные мероприятия (наблюдения у офтальмолога/врача ортопеда не реже 1 раза в учебную четверть, физиотерапевтическое лечение и витаминотерапия).

Апробация разработанной методики проводилась в общеобразовательных организациях г. Новосибирска и г. Благовещенска. Были определены контрольная и экспериментальная группы. В экспериментальной ($n=142$) и контрольных ($n=160$) группах проводились два исследования, включающие количественную оценку рисков нарушения осанки и зрения у детей в начале и конце учебного года (2022–2023 учебный год). В экспериментальной группе (г. Новосибирск) в рамках реализации мониторинга проводились профилактические мероприятия, заключающиеся в реализации общих и персонализированных профилактических рекомендаций по снижению факторов риска формирования у детей нарушений осанки и зрения. В контрольной группе такие мероприятия не реализовывались. Оценка различий между экспериментальной и контрольной группой проводилась с применением методов непараметрической статистики (критерий U Манна-Уитни).

Для оценки эффективности применения авторской методики был использован индекс В.М. Рябцева [11], который учитывает отношение фактической меры расхождений между значениями компонентов двух структур к их максимально возможному значению и является лучшим с точки зрения

гигиенической интерпретации экспериментальных результатов, так как имеет четкую шкалу значений и не превышает ожидаемые структурные изменения. Преимуществом интегрального коэффициента структурных различий В.М. Рябцева является также то, что он не зависит от количества градаций структуры в совокупности. Расчет индекса В.М. Рябцева осуществляется по следующей формуле:

$$I_R = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i^1 - d_i^0)^2}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (d_i^1 + d_i^0)^2}} \quad (3)$$

где n – число элементов структуры; i – номер элемента; d_i^1, d_i^0 – удельные веса признаков в структуре.

Чем выше значение данного показателя, тем больше различия в структурах, определяющих количество детей с разным уровнем риска в классе в заданный период времени.

Применение разработанных профилактических мероприятий на основании применения авторской методики оценки рисков эффективно, если различия между структурами, определяющими распределение детей по уровням риска в начальный и конечный периоды времени, не превышают значения 0,15, рассчитанного по методике В.М. Рябцева и при этом количество детей с выявленными нарушениями здоровья, со средним, выше среднего и высоким уровнем риска в конце исследуемого периода не увеличилось.

Результаты и их обсуждение. Перед началом эксперимента различий между группами школьников г. Новосибирска и г. Благовещенска с применением критерия U Манна-Уитни не выявлено ($p < 0,05$). Результаты исследования, проведенного в первых классах общеобразовательных организациях г. Новосибирска и г. Благовещенска приведены в табл. 1.

Отмечается, что в начале эксперимента в структуре рисков в образовательных организациях преобладают дети с низким уровнем риска (29% в экспериментальной группе и 31% в контрольной), второе место в структуре занимают дети с уровнем риска ниже среднего (28% и 26% соответственно в исследуемых группах), наименьшее количество детей имеют высокий уровень риска (6% и 7% в экспериментальной и контрольной группах).

В экспериментальной группе в течение года проводились профилактические мероприятия, с учетом выявленных факторов риска здоровью.

В экспериментальной группе в конце учебного года при воздействии профилактических факторов распределение детей по группам риска изменилось незначительно, значение индекса В.М. Рябцева составило 0,12 (табл.). Количество детей, имеющих низкий риск нарушения здоровья, снизился. Часть детей перешла в группу с риском ниже среднего, следовательно, количество детей в данной группе увеличилось с 28% до 37%. Количество детей, имеющих уровень риска средний и выше, практически не изменилось (табл.). Количество детей с выявленными

исследуемыми патологиями не изменилось. Условия эффективности применения профилактических мероприятий выполнены полностью.

Таблица

Результаты исследования, проведенного в первых классах общеобразовательных организаций г. Новосибирска и г. Благовещенска

Количество детей, имеющих	Экспериментальная группа (n=142)				Контрольная группа (n=160)			
	До эксперимента		После эксперимента		До эксперимента		После эксперимента	
	Всего чел.	%	Всего чел.	%	Всего чел.	%	Всего чел.	%
низкий риск нарушения здоровья, кол. чел.	41	29,00%	32	23,00%	49	31,00%	25	15,00%
риск нарушения здоровья ниже среднего, кол. чел.	39	28,00%	52	37,00%	41	26,00%	41	26,00%
средний риск нарушения здоровья, кол. чел.	13	9,00%	12	8,00%	15	9,00%	25	16,00%
риск нарушения здоровья выше среднего, кол. чел.	21	15,00%	19	13,00%	23	14,00%	12	7,00%
высокий риск нарушения здоровья, кол. чел.	9	6,00%	8	6,00%	11	7,00%	25	16,00%
Выявленные нарушения осанки и зрения, кол. чел.	19	13,00%	19	13,00%	21	13,00%	32	20,00%
Значение индекса В.М. Рябцева	0,12				0,24			

В контрольной группе распределение детей по группам риска изменилось значительно, индекс В.М. Рябцева составил 0,24. Профилактические мероприятия по снижению рисков возникновения нарушений осанки и зрения у детей не проводились, что обусловило усиление влияния факторов внешней среды на развивающийся организм ребенка, и привело к росту числа школьников, у которых выявлены заболевания опорно-двигательного аппарата и зрения. В структуре рисков на конец учебного года количество детей в контрольной группе, имеющих низкий риск нарушения здоровья, сократилось с 31% до 15%. Количество детей, имеющих риск нарушения здоровья ниже среднего, не изменилось. При этом увеличилось количество детей, имеющих средний уровень риска нарушения осанки и зрения с 9% до 16%. Количество детей, имеющих риск выше среднего, снизилось за счет их перехода в группу с высоким уровнем риска нарушения здоровья и группу детей, у которых выявлены в течение года указанные заболевания. К концу года впервые зарегистрировано 11 случаев нарушения осанки и

зрения у детей в контрольной группе.

Заключение. По итогам выполнения работы были сделаны следующие выводы:

1) методологическое применение расчётных процедур оценки рисков нарушений осанки и зрения у обучающихся позволяет на практике не только оценивать вероятность наступления неблагоприятных для здоровья эффектов, но и разрабатывать действенные программы профилактики, оценивать их эффективность – прогнозную и фактическую, оцифровав по сути значимость каждого мероприятия;

2) расчетные процедуры оценки рисков просты и легко реализуемы на практике;

3) использование методики оценки рисков позволяет проводить профилактическую работу непосредственно в общеобразовательной организации и во взаимодействии с родителями (законными представителями), обеспечивая высокую мотивацию к выполнению профилактических мероприятий;

4) анализ рисков нарушений осанки и зрения у детей школьного возраста в современных условиях может выполнять функцию действенного инструмента профилактики нарушений здоровья школьников.

Таким образом, на основании проведенного исследования, была апробирована методика оценки рисков нарушений осанки и зрения у обучающихся, проведена проверка ее чувствительности и адекватности поставленным задачам, проведены расчётные процедуры, наглядно демонстрирующие эффективность профилактических мероприятий, реализуемых в ходе образовательного процесса в течение учебного года.

Литература / References

- Кузьменко М.А., Новикова И.И., Лобкис М.А. Сохранение зрения школьников как фактор сохранения трудового потенциала страны в современных условиях. Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения, профилактики и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по программам инноваций в области медицины труда, Новосибирск 6-7 июня 2019 г. Новосибирск, 2019. С. 144–150 / Kuz'menko MA, Novikova II, Lobkis MA. Sokhraneniye zreniya shkol'nikov kak faktor sokhraneniya trudovogo potentsiala strany v sovremennykh usloviyakh [Preserving the vision of schoolchildren as a factor of preserving the country's labor potential in modern conditions]. Trudovoye dolgoletiyе: innovatsionnaya kristallizatsiya problem ranney diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i reabilitatsii serdechno-sosudistyykh, respiratornykh i onkologicheskikh zabolevaniy: materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem po programmam innovatsiy v oblasti meditsiny truda, Novosibirsk 6-7 iyunya 2019 g. Novosibirsk; 2019. Russian.
- Усачева Е.В., Куликова О.М., Свечкарь П.Е., Семенихина М.В. Качество медицинской помощи в круглосуточном стационаре в условиях пандемии COVID-19 // Сибирский научный медицинский журнал. 2023. Т. 43, № 2. С. 108–118. DOI: 10.18699/SSMJ20230212 / Usacheva YEV, Kulikova OM, Svechtar' PE, Semenikhina MV. Kachestvo meditsinskoy pomoshchi v

kruglosutochnom stacionare v usloviyakh pandemii COVID-19 [Quality of medical care in a 24-hour hospital during the COVID-19 pandemic]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2023;43(2):108-18. DOI: 10.18699/SSMJ20230212. Russian.

3. Bullimore M.A., Ritchie E.R., Shah S., Leveziel N. Risks and benefits of myopia control // *Ophthalmology*. 2021. Vol. 128, N 11. P. 1561–1579 / Bullimore MA, Ritchie ER, Shah S, Leveziel N. Risks and benefits of myopia control. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1561-79.

4. Cortes-Ramirez J., Wilches-Vega J.D., Paris-Pineda O.M., Rod J.E., Ayurzana L. Environmental risk factors associated with respiratory diseases in children with socio-economic disadvantage // *Heliyon*. 2021. Vol. 7, N. 4. P. e06820 / Cortes-Ramirez J, Wilches-Vega JD, Paris-Pineda OM, Rod JE, Ayurzana L. Environmental risk factors associated with respiratory diseases in children with socio-economic disadvantage. *Heliyon*. 2021;7(4):e06820.

5. Enthoven K.A. Smartphone use is associated with refractive error in adolescents: a study of myopia apps // *Ophthalmology*. 2021. Vol. 128, N 12. P. 1681–1688 / Enthoven KA. Smartphone use is associated with refractive error in adolescents: a study of myopia apps. *Ophthalmology*. 2021;128(12):1681-8.

6. Rahman E., Islam S., Bishwas S., Moonajilin S. Physical inactivity and sedentary behaviors in the Bangladeshi population during the

COVID-19 pandemic: An online cross-sectional survey // *Heliyon*. 2020. Vol. 6, N 10. P. e05392 / Rahman E, Islam S, Bishwas S, Moonajilin S. Physical inactivity and sedentary behaviors in the Bangladeshi population during the COVID-19 pandemic: An online cross-sectional survey. *Heliyon*. 2020;6(10):e05392.

7. Settu S., Swaminathan M. Environmental Factors in Myopia Progression // *Advances in Ophthalmology and Optometry*. 2020. Vol. 5. P. 49–59 / Settu S, Swaminathan M. Environmental Factors in Myopia Progression. *Advances in Ophthalmology and Optometry*. 2020;5:49-59.

8. Youngho K., Jonghwa L. Effect of the SNS-Based Physical Activity-Related Psychological Intervention on Physical Activity and Psychological Constructs among Inactive University Students // *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2022. Vol. 22, N 2. P. 100299 / Youngho K, Jonghwa L. Effect of the SNS-Based Physical Activity-Related Psychological Intervention on Physical Activity and Psychological Constructs among Inactive University Students. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2022;22(2):100299.

9. Zhou J. School-based scoliosis screening of 139,922 multiethnic children in Dali, southwest China: a large epidemiological study // *iScience*. 2023. Vol. 26, N 12. P. 1–14 / Zhou J. School-based scoliosis screening of 139,922 multiethnic children in Dali, southwest China: a large epidemiological study. *iScience*. 2023;26(12):1-14.

Библиографическая ссылка:

Новикова И.И., Шептунов М.С., Куликова О.М., Лобкис М.А., Романенко С.П., Кузьменко М.А. Анализ рисков нарушения здоровья у детей школьного возраста как инструмент профилактики нарушений осанки и зрения в общеобразовательных организациях // *Вестник новых медицинских технологий*. 2024. №2. С. 48–52. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-48-52. EDN RPYEGP .

Bibliographic reference:

Novikova II, Sheptunov MS, Kulikova OM, Lobkis MA, Romanenko SP, Kuzmenko MA. Analiz riskov narusheniya zdorov'ya u detey shkol'nogo vozrasta kak instrument profilaktiki narusheniy osanki i zreniya v obshcheobrazovatel'nykh organizatsiyakh [Analysis of the risks of health impairments in school-age children as a tool for the prevention of posture and vision impairments in general education organizations]. *Journal of New Medical Technologies*. 2024;2:48-52. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-48-52. EDN RPYEGP . Russian.

УДК: 616.379-008.64 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-53-61 EDN QXAFZB



**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОГО ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО СД (LADA),
«НЕКЛАССИЧЕСКОЙ» ФОРМЫ, У ПАЦИЕНТКИ 61 ГОДА
(случай из практики и обзор проблемы)**

В.И. ДАИЛЬНЕВ, К.А. ТОЛМАЧЕВА, С.А. ПРИЛЕПА

*Тулская областная клиническая больница №2 им. Л.Н. Толстого,
п/о Ясная Поляна, Щекинский р-н, Тульская обл., 301214, Россия*

Аннотация. Медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет, или латентный аутоиммунный диабет у взрослых – медленно прогрессирующее заболевание, вызванное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, приводящее к эндогенному дефициту инсулина. Латентный аутоиммунный диабет имеет тенденцию к более медленному развитию инсулиновой потребности, чем сахарный диабет 1 типа в детском возрасте, и, поскольку иногда может быть похож на диабет 2 типа, ошибочно может быть диагностирован как сахарный диабет 2 типа. Выявление пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых среди больных сахарным диабетом 2 типа необходимо для избежания выбора неправильной тактики лечения, в частности применения сульфаниламидных препаратов, которые истощают собственные клетки. Несмотря на общие признаки заболевания, группа пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых очень неоднородна и различается по этиологическим факторам, сопутствующему генетическому фону, варианту манифестации заболевания, инсулиновой потребности, преобладанию вида аутоантител. В связи с этим особого внимания требуют пациенты с клинической картиной заболевания, отличающейся от традиционной. **Цель исследования** – продемонстрировать необходимость раннего назначения инсулинотерапии в малых дозах данной когорте пациентов для предохранения β -клеток поджелудочной железы от повреждающего воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления и предотвращения процессов деструкции клеток с развитием полной инсулиновой недостаточности. **Материалы и методы исследования.** В качестве материала исследования представлен клинический случай течения сахарного диабета 1-го типа у взрослой пациентки, который демонстрирует важность индивидуализированного подхода к диагностике и лечению больных сахарным диабетом с «неклассическим» анамнезом. Метод исследования – описательный. **Результаты и их обсуждение.** Совместной работой удалось достичь значимых результатов по улучшению контроля уровня углеводного обмена в отсутствие эпизодов гипогликемии. Несмотря на то, что пациентка поступила к нам с предварительным диагнозом «сахарный диабет 2 типа», своевременно сформированный правильный путь лечения позволит достичь целевых показателей углеводного обмена и предотвратить развитие осложнений сахарного диабета. Важно отметить, что выявление данного подтипа диабета необходимо для назначения корректной терапии небольшими дозами инсулина. Так как назначение прандиальных регуляторов (препаратов сульфонилмочевины) может привести к быстрой потере массы β -клеток и полной инсулиновой недостаточности, что неблагоприятно скажется на качестве жизни пациента. **Выводы.** Данное клиническое наблюдение представляет собой «неклассический» анамнез заболевания и нетипичный случай развития сахарного диабета с поздним аутоиммунным началом у взрослых, который демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к пациенту и своевременного назначения инсулинотерапии для сохранения собственной массы β -клеток.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный диабет взрослых, сахарный диабет 2-го типа, аутоантитела.

**A CLINICAL CASE OF NEWLY DIAGNOSED INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS (LADA),
A “NON-CLASSICAL” FORM, IN A 61-YEAR-OLD PATIENT
(case from practice and an overview of the problem)**

V.I. DAIL'NEV, K.A. TOLMACHEVA, S.A. PRILEPA

*Tula Regional Clinical Hospital No. 2 named after L.N. Tolstoy,
Shchekinsky district, Yasnaya Polyana, Tula region, 301214, Russia*

Abstract. Slowly evolving immune-mediated diabetes, or latent autoimmune diabetes in adults, is a slowly progressing disease caused by autoimmune damage to cells of the pancreatic islet apparatus, leading to endogenous insulin deficiency. Latent autoimmune diabetes in adults, as a rule, causes the need for insulin more slowly than type 1 diabetes mellitus in childhood, and since it can sometimes be similar to type 2 diabetes, it can be misdiagnosed as type 2 diabetes mellitus. Detection of latent autoimmune diabetes in adults among patients with type 2 diabetes mellitus is necessary in order to avoid choosing the wrong treatment tactics, in particular the use of sulfonamide drugs that deplete the cells of the body. Despite the general signs of the disease, the group of patients with diabetes mellitus is very heterogeneous and differs in etiological factors, concomitant genetic background, variant manifestation of the disease, insulin requirements, and the predominance of the type of autoantibodies. In this regard, patients with a clinical picture of the disease that differs from the traditional one require special attention. **The aim of the study** was to demonstrate the need for early administration of low-dose insulin therapy to this cohort of patients to protect pancreatic beta cells from the damaging effects of autoimmune inflammation mediators and to prevent cell destruction processes with the development of complete insulin deficiency. **Materials and methods** of research. As research material, a clinical case of type 1 diabetes mellitus in an adult patient is presented, which demonstrates the importance of an individualized approach to the diagnosis and treatment of diabetic patients with a “non-classical” history. The research method is descriptive. **The results and their discussion.** By working together, significant results were achieved to improve the control of

carbohydrate metabolism in the absence of episodes of hypoglycemia. Despite the fact that the patient was admitted to us with a preliminary diagnosis of type 2 diabetes, the correct treatment pathway formed in a timely manner will allow achieving the target indicators of carbohydrate metabolism and preventing the development of complications of diabetes mellitus. It is important to note that the identification of this subtype of diabetes is necessary for the appointment of correct therapy with small doses of insulin. Since the appointment of prandial regulators (sulfonylurea preparations) can lead to a rapid loss of β -cell mass and complete insulin deficiency, which adversely affects the patient's quality of life. **Conclusions.** From our point of view, this clinical observation represents a “non-classical” history of the disease and an atypical case of diabetes development with late autoimmune onset in adults, which demonstrates the need for an individualized approach to the patient and timely administration of insulin therapy to preserve its own mass of β -cells.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, latent autoimmune diabetes in adults, type 2 diabetes mellitus, autoantibodies.

Введение. Сахарный диабет (СД) признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией, находящейся под контролем *Организации Объединенных Наций* (ООН) и национальных систем здравоохранения во всем мире [2].

Согласно данным Международной Федерации Диабета (*International Diabetes Federation, IDF*), количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн (*IDF atlas 2021*), что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 г. ожидается практически двукратное увеличение до 783 млн человек (на 46%) [18].

Общая численность пациентов с СД в РФ, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 г., по данным ФРСД, составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД1 – 5,58% (277,1 тыс.), СД2 – 92,33% (4,58 млн), другие типы СД – 2,08% (103 тыс.). Динамика распространенности за 13-летний период 2010–2022 г. составила при СД1 146,0→191,0/100 тыс. населения, при СД2 2036,2→3158,8/100 тыс. населения; заболеваемости – при СД1 12,3→8,2/100 тыс. населения, при СД2 260,8→191,4/100 тыс. населения; смертности: СД1 2,1→2,4/100 тыс. населения, СД2 41,2→86,1/100 тыс. населения. Основная доля в структуре смертности приходится на сердечно-сосудистые причины: при СД1 38,6%, при СД2 50,9%. Средний возраст смерти при СД1 составил 52,7 года, в динамике муж. 50,9→50,7 года, жен. 62,1→56,0 года; при СД2 74,2 года, муж. 69,5→70,4 года, жен. 74,2→76,1 года. Длительность СД от дебюта заболевания до смерти пациентов увеличилась: при СД1 15,4→19,9 года; при СД2 10,2→11,8 года. Доля пациентов с лабораторно измеренным $HbA1c < 7\%$ в динамике 2010–2022 гг.: при СД1 24,4%→29%, при СД2 41,5%→42,2%, с $HbA1c \geq 9,0\%$: при СД1 29,4%→20,4%, при СД2 13,8→9,0%. Частота диабетических осложнений на 01.01.2023 г. при СД1 и СД2: нейропатии 41,3 и 23,7%, нефропатии 22,8 и 19,1%, ретинопатии 28,9 и 12,3% соответственно [4].

Общая численность пациентов СД по Тульской области (4,8% населения ТО), состоящих на диспансерном учете, на 01.08.2023 г., составила 73 096 человек, из них: СД 2 типа – 69 480, СД 1 типа – 3 616, из которых 542 ребенка.

LADA-диабет. Согласно классификации, принятой комитетом экспертов ВОЗ по сахарному диабету в 1985 г., СД подразделялся на 2 основных типа: инсулинзависимый (1 тип) и инсулиннезависимый (2 тип). В свою очередь, СД 2 типа различался на два

подтипа: подтип А – СД у лиц с ожирением (СД «толстых») и подтип Б – СД у лиц с нормальной массой тела (СД «худых») [1,7,14]. В популяции больных СД выявляется группа пациентов, которым изначально ставился диагноз СД 2 типа, а по прошествии некоторого времени назначалась инсулинотерапия. Складывалось впечатление, что данный тип СД занимает промежуточное положение между СД 1 типа и СД 2 типа [7]. Стали появляться различные определения: «диабет 1/2 типа» [7,28], «ИНСД 1 типа», «медленно прогрессирующий ИЗСД» [19,20] и др. В последние годы было предложено новое название для этого подтипа СД 2 типа – *латентный аутоиммунный диабет взрослых* (*latent autoimmune diabetes in adults – LADA*) [1,7,26,27,28].

LADA представляет заболевание, патогенетически обусловленное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно прогрессирующим течением с конечным развитием клинической картины инсулиновой недостаточности. Пациенты с LADA-диабетом имеют некоторые характерные черты: возраст больного – обычно от 25 до 50 лет – на момент постановки диагноза, наследственность многих пациентов отягощена по СД, показатель вес-рост у этой группы больных находится в пределах нормы или несколько выше. Особого внимания заслуживают постепенно ухудшающиеся показатели гликемического контроля, несмотря на назначение сульфаниламидных препаратов и как следствие этого перевод пациента на лечение инсулином. В возникновении и развитии LADA-диабета решающую роль играет аутоиммунный характер поражения β -клеток поджелудочной железы. Основные маркеры аутоиммунного воспаления – *аутоантитела к антигену цитоплазмы клеток островков поджелудочной железы (ICAab)* и *аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GADab)*. Выявление пациентов с LADA среди больных СД 2 типа необходимо для более раннего назначения инсулинотерапии с целью предупреждения развития инсулиновой недостаточности. Назначение малых доз инсулина больным LADA позволяет в значительной степени предохранить β -клетки от повреждающего воздействия медиаторов аутоиммунного воспаления и предотвратить процессы деструкции клеток [7].

LADA-диабет имеет ряд особенностей, которые по отдельности характерны только для классических СД1 и СД2, а именно: у данных пациентов выявляются *аутоантитела (АТ) к β -клеткам*, аналогичные

такowym при СД1, но в то же время у них имеются компоненты метаболического синдрома, что более характерно для СД2. Кроме того, у пациентов с LADA в дебюте заболевания наблюдается относительно сохраненный уровень С-пептида, что роднит его не только с СД2, но и с *неиммунным моногенным диабетом типа MODY (maturity onset diabetes of the young – диабет «зрелого» типа у молодых)*. [3] Клиническая картина LADA обладает чертами СД1 и СД2, и для его обозначения используются и другие, неофициальные термины, среди которых наибольшее распространение получил термин «диабет типа полтора (1,5)» [3,24].

Классификация. В отличие от классификации МКБ-10 в отечественной и зарубежной практике используются термины СД 1 (вместо инсулинзависимый СД) и СД 2 (вместо инсулиннезависимый СД). В 2019 г. ВОЗ опубликовала новую классификацию СД, в которой появились гибридные формы СД, неклассифицируемый СД. В настоящее время Российская ассоциация эндокринологов рекомендует продолжать использовать классификацию 1999 г., с учетом возможных сложностей кодирования по МКБ-10 [8].

В классификации СД 2019 г. данный тип СД выделен как самостоятельная, гибридная форма СД. Он подобен медленно развивающемуся СД1 у взрослых, но чаще имеет признаки метаболического синдрома, как правило, определяется только один вид аутоантител к GAD и функция β-клеток остается сохранной более длительный период времени. Термин LADA заменен на медленно развивающийся иммуноопосредованный диабет [10].

Что нового? С 2 по 6 октября прошло 59 ежегодное собрание Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета, на котором был представлен новый подход к классификации СД 1 – эндотип 1 и эндотип 2 (табл. 1).

Эндотип заболевания – субтип болезни, характеризующийся уникальным или отличительным функциональным, или патофизиологическим механизмом, на который можно воздействовать терапевтически.

Ввиду того, что болезнь прогрессирует по-разному у детей и взрослых, по причине наличия различных комбинаций генов, предрасполагающих к развитию заболевания, и иммунопатологических процессов, создание персонализированных методов лечения является актуальной темой в лечении инсулинзависимого сахарного диабета.

ЭНДОТИП 1 – СД1 типа, диагностированный в раннем детстве (младше 7 лет), и характеризуется обширным ранним разрушением β-клеток, агрессивным инсулитом с обилием CD8+T- и CD20+ B-клеток, абберантным процессингом проинсулина и повышенным соотношением циркулирующего проинсулина и С-пептида, часто ассоциированный с целиакией и геном HLA DR4-DQ8.

ЭНДОТИП 2 – СД1, диагностированный в

подростковом или взрослом возрасте, и характеризуется сохранением множества остаточных инсулинсохраняющих островков и отсутствием инсулита, меньшим количеством инфильтрирующих CD8+ T-клеток, небольшим количеством CD20+ B-клеток, нормальным процессингом проинсулина и снижением уровня проинсулина и С-пептида, ассоциированный с аутоиммунным тиреоидитом и геном HLA DR3-DQ2.

Определение эндотипов СД1 может быть полезно с целью назначения терапии. Появляются данные о том, что эндотип 1 может лучше реагировать на иммунотерапию, в то время как терапия GAD-квасцами (диамид) может быть эффективной для терапии при эндотипе 2.

Таблица 1

Характеристики эндотипов СД 1 типа

	Эндотип 1	Эндотип 2
Островковые антитела	К инсулину (IAA) в самом начале (у пациентов младше 2 лет), затем к тирозинфосфатазе (IA-2) с или без антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD65) Высокое содержание антител к инсулину при манифестации СД	В начале заболевания к глутаматдекарбоксилазе (GAD65), затем в сочетании или без остальных типов антител
Иммунологические особенности	Высокое содержание CD8+T и CD20+B-клеток	Меньшее содержание инфильтрирующих CD8+T, небольшое количество CD20+B-клеток
Аномалии β-клеток	Высокое соотношение проинсулина и С-пептида Низкий процент инсулинсодержащих клеток	Более высокий процент инсулинсодержащих островковых клеток
Ответ на иммунотерапию	Да	Более низкий, чем в эндотипе 1
Ассоциация с другими заболеваниями	Целиакия	Аутоиммунный тиреоидит щитовидной железы
Ассоциация с геном	HLA DR4-DQ8	HLA DR3-DQ2

Источники: Redondo, M.J., Morgan, N.G. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 19, 542–554 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00853>. (https://docsfera.ru/research/novosti_59_kongressa_evropeyskoy_assotsiatsii_po_izucheniyu_sakharnogo_diabeta_2023_easd_2023/)

Патогенез. LADA диабет – в значительной мере генетически обусловленное заболевание. Комбинации генов HLA DR4-DQ8, DR3-DQ2 и DR9 предрасполагают к развитию заболевания. Кроме того, LADA имеет неспецифичные генотипы и гаплотипы, характерные также для СД 1-го типа. Так, антигены HLA DRB1-DQA1-DQB1, DRB1*0405-DQA1*03-DQB1*0401, DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303 в большей степени предрасполагают к LADA, тогда как DRB1*0301-DQA1*05-DQB1*0201 в равной степени встречается при обоих вариантах заболевания [5,15]. В то же

время комбинации генов *DR2-DQ6* являются протективными [15,21]. Наличие в гаплотипе как высоко-предрасполагающих, так и протективных комбинаций объясняет возраст появления *LADA*. Кроме того, комбинация предрасполагающего гаплотипа с нейтральным или протективным гаплотипом, по всей вероятности, обеспечивает менее агрессивное течение заболевания [13,15]. Другими наиболее значимыми факторами предрасположенности (кроме *HLA*-локусов) являются полиморфные маркеры – *23HphI* гена *INS*, который встречается как при СД 1-го типа, так и при *LADA*. Наряду с этим реже встречается *R620W* гена *PTPN22*, отвечающий за регуляцию передачи сигналов от рецепторов *T*-лимфоцитов [6,15]. Ген *TCF7L2* (транскрипционный фактор 7, влияющий на процессы пролиферации, дифференцировки и активности β -клеток), характерный для *LADA*, встречается также при СД 2-го типа. Иногда *LADA* называют «полуторным» СД, так как он является не только гетерогенной формой СД, но и «гибридной» патологией, сочетающей генетические маркеры СД 1-го и 2-го типа [12,15, 23].

LADA-диабет, как СД 1 типа связан с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам и характеризуется селективным разрушением β -клеток панкреатических островков лимфоцитами *CD8+* (цитотоксическими) и *CD4+* (эффektorными) [11].

Аутоиммунный механизм развития *LADA* обусловлен циркулирующими в крови антителами к одной или нескольким структурам β -клеток: к *GAD* (отмечаемым у 85-95% больных), фосфотириозинфосфатазе (у 65-80%), к цитоплазматическим антигенам (у 55-70%). Существенно реже определяются антитела к инсулину, тиреопероксидазе, тирозинфосфатоподобному белку, транспортеру цинка. Ведущую роль в генезе и диагностике заболевания отдают выявлению наиболее часто встречающихся антител к *GAD*. Следует отметить, что их титр не снижается с течением времени, как при СД 1-го типа [6,15,21].

Существует точка зрения, что больных *LADA* необходимо делить на подгруппы в зависимости от преобладания признаков СД 1-го или 2-го типа [9,23]. У пациентов, имеющих высокие титры аутоантител (*LADAhigh*), фенотип заболевания схож с СД 1-го типа. Это молодой возраст на момент начала клинических проявлений СД, низкая концентрация *C*-пептида натощак, указывающая на существенное снижение функции β -клеток поджелудочной железы и, как следствие, на быстрое развитие потребности в экзогенном инсулине [15,22,23]. И не на последнем месте наличие вариантов гаплотипов и генотипов *HLA*, характерных для СД 1-го типа и *LADA* [12,15]. 2-ю подгруппу (*LADAlow*) составляют пациенты, фенотип которых очень похож на СД 2-го типа: дислипидемия, признаки метаболического синдрома, повышенный индекс массы тела. Возраст пациентов при дебюте

заболевания значительно старше, чем в 1-й подгруппе; нет предрасполагающих генов *HLA*. У таких больных концентрация аутоантител более низкая, а недостаточность β -клеток средняя [12,15,22].

Клиническая картина *LADA* в дебюте заболевания схожа с клинической картиной СД2, и в течение первых лет заболевания компенсация углеводного обмена достигается применением диеты и пероральных сахароснижающих препаратов, однако затем развивается декомпенсация углеводного обмена, что требует назначения инсулинотерапии. Основными диагностическими критериями медленно прогрессирующего аутоиммунного СД взрослых, которые позволяли рассматривать его как вариант течения СД 1, являлись: наличие аутоантител к антигенам β -клеток (чаще к *GAD* и/или к *ICA*); низкий базальный и стимулированный уровень *C*-пептида; присутствие *HLA*-аллелей высокого риска СД 1 [10].

По своим проявлениям *LADA* напоминает другие формы диабета. Пациенты предъявляют жалобы на жажду (до 3-5 л/сут); запах ацетона в выдыхаемом воздухе; кожный зуд; учащенное мочеиспускание, в том числе ночное; плохое заживление ран; фурункулез, кандидоз; резкое и значительное снижение массы тела [9].

Лечение. Подходы в лечение *LADA* и СД 2-го типа различаются. При *LADA* в первую очередь необходимо сохранить собственную секрецию инсулина. Доказано, что применение препаратов инсулина в малых дозах на ранних стадиях способствует более длительному сохранению строения и функций β -клеток [5,10]. Лечение препаратами сульфонилмочевины строго противопоказано, так как данные препараты, увеличивая секрецию эндогенного инсулина, лишь усиливают тем самым аутоиммунную деструкцию β -клеток. В последнее время считается рациональным применение инсулиносенситайзеров (например, тиазолидиндионов) и инкретинов – агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1, концентрация которого при аутоиммунном диабете снижена. Эти препараты достоверно снижают секрецию глюкагона, стимулируют секрецию инсулина, индуцируют увеличение содержания (запаса) инсулина в β -клетках, замедляют опорожнение желудка и способствуют ускорению чувства насыщения. В испытаниях на животных показано, что инкретины и инкретиномиметики способствуют пролиферации, неогенезу β -клеток, а также сохранению их структуры и функции наряду со снижением апоптоза. В комбинации с инсулином высока вероятность замедления прогрессии аутоиммунной деструкции β -клеток, при этом удлиняется период ремиссии, снижаются суточные дозы инсулина и стабилизируются колебания постпрандиальной гликемии [10,13].

Неинсулиновые методы лечения диабета 1 типа. Американская диабетическая ассоциация (*ADA*) в декабре 2023 года представила обновлённые стандарты

медицинской помощи при сахарном диабете.

Была изучена эффективность инъекционные и пероральные препараты, снижающие уровень глюкозы, в качестве дополнения к инсулиновому лечению диабета 1 типа. Прамлинтид основан на естественном β -клеточном пептиде амилине и одобрен для использования у взрослых с диабетом 1 типа. Клинические испытания показали небольшое снижение $HdA1C$ (0,3-0,4%) и незначительную потерю веса (~1 кг) с прамлинтидом. Аналогичные результаты были получены для нескольких агентов, одобренных в настоящее время только для лечения диабета 2 типа. Добавление метформина у взрослых с диабетом 1 типа было связано с небольшим снижением массы тела, дозы инсулина и уровня липидов, но не улучшило $HdA1C$. Крупнейшие клинические испытания агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 ($GLP-1 RA$) при диабете 1 типа проводились с лираглутидом 1,8 мг в день, и результаты показали небольшое снижение $HdA1C$ (~0,4%), снижение веса (~5 кг) и снижение доз инсулина. Аналогичным образом, ингибиторы ко-транспортера натрия-глюкозы 2 ($SGLT2$) изучались в клинических испытаниях у людей с диабетом 1 типа, и результаты показали улучшение $HdA1C$, снижение массы тела и улучшение артериального давления; однако использование ингибитора $SGLT2$ при диабете 1 типа было связано с увеличением риска *диабетического кетоацидоза* (ДКА). Ингибитор $SGLT1/2$ сотаглифлозина изучался в клинических испытаниях у людей с диабетом 1 типа, и результаты показали улучшение $HdA1C$ и массы тела; однако использование сотаглифлозина было связано с восьмикратным увеличением ДКА по сравнению с плацебо. Исследования, которые привели к утвержденным показаниям к *сердечной недостаточности* (СН), исключали людей с диабетом 1 типа или историей ДКА. Риски и преимущества дополнительных агентов продолжают оцениваться, с консенсусными заявлениями, содержащими рекомендации по отбору пациентов и мерам предосторожности.

В настоящее время нет утвержденных методов лечения для сохранения C -пептида или задержки прогрессирования клинического диабета 1 типа. Более высокие уровни C -пептида были связаны с лучшим $HdA1C$, более низким риском ретинопатии, более низким риском нефропатии и более низким риском тяжелой гипогликемии. Несколько методов лечения, включая верапамил и моноклональные антитела, в настоящее время находятся под активным исследованием [16].

На ежегодной научной сессии Американской диабетической ассоциации, прошедшей в 2023 г., были представлены обновленные данные о новых методах терапии СД 1. В настоящее время разрабатываются несколько путей решения проблемы аутоиммунно-опосредованной инсулиновой недостаточности посредством различных технологий получения и

трансплантации β -клеток поджелудочной железы.

Один из них – терапия *донислецелом* (торговое название Лантидра), основанная на использовании трансплантата β -клеток поджелудочной железы, полученных у доноров посмертно. Трансплантация осуществляется путем инфузии препарата в воротную вену печени с последующим курсом иммуносупрессивной терапии для поддержания жизнеспособности β -клеток. В июне 2023 г. терапия донислецелом была одобрена *управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA)*. Положительное решение *FDA* основано на результатах двух нерандомизированных исследований, в которых приняли участие 30 пациентов с СД 1, получивших от 1 до 3 инъекций донислецела. Согласно полученным результатам 21 участнику удалось достичь полного отказа от инсулинотерапии уже через год, 11 участников оставались без инъекций инсулина спустя 5 лет, а 10 участников – более 5 лет. 5 пациентам не удалось достичь нормогликемии без ежедневных инъекций инсулина [17].

Другой путь, который находится на стадии ранней разработки, заключается в получении β -клеток из аллогенных стволовых клеток по запатентованной технологии $VX-880$. Полученные клетки вводятся в воротную вену и также требуют последующего курса иммуносупрессивной терапии. В настоящий момент терапию проходят 6 пациентов с неопределяемым уровнем C -пептида и эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе. 2/6 пациентов продолжают находиться в нормогликемии без инъекций инсулина в течение 1 года после инфузии $VX-880$. 3/6, начавших лечение недавно, пока не достигли похожих результатов. 1/6 пациент выбыл из исследования по причинам, не связанным с терапией. После инфузии у всех участников наблюдалось возобновление секреции C -пептида и инсулина, а также снижение уровня гликированного гемоглобина и отсутствие эпизодов тяжелой гипогликемии.

Побочные эффекты от обоих методов значительно не отличались, и включали тошноту, повышенную утомляемость, анемию, диарею, боль в животе, и были связаны с методом введения инфузии и/или применением иммуносупрессивной терапии. Также сообщалось о транзиторном повышении уровня трансаминаз, возникающее после инфузии $VX-880$. Вынужденная отмена иммуносупрессивной терапии влекла за собой гибель трансплантированных β -клеток поджелудочной железы и требовала возобновления инсулинотерапии [25].

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что целью клеточной терапии является поддержание уровня глюкозы крови в пределах целевых значений без необходимости в ежедневных многократных инъекциях инсулина, а также предупреждение развития осложнений СД 1 и улучшение качества жизни пациентов. Полученные данные

свидетельствуют о том, что в долгосрочной перспективе трансплантация β -клеток поджелудочной железы может стать эффективным методом терапии СД 1.

Хирургическое лечение диабета 1 типа. Трансплантация поджелудочной железы и островковых клеток. Успешная трансплантация поджелудочной железы и островков может нормализовать уровень глюкозы и смягчить микрососудистые осложнения диабета 1 типа. Тем не менее, людям, получившим данный метод лечения, требуется пожизненная иммуносупрессивная терапия, чтобы предотвратить отторжение трансплантата и/или рецидива аутоиммунного разрушения островковых клеток. Учитывая потенциальные неблагоприятные последствия иммуносупрессивной терапии, трансплантация поджелудочной железы должна быть зарезервирована для людей с диабетом 1-го типа, проходящих одновременную трансплантацию почки, или для пациентов с рецидивирующим кетоацидозом или тяжелой гипогликемией, несмотря на интенсивное лечение [16].

Консенсусный отчет ADA/EASD 2021 года по лечению диабета 1 типа у взрослых предлагает упрощенный обзор показаний к заместительной β -клеточной терапии у людей с диабетом 1 типа.

Две основные формы β -клеточной заместительной терапии – трансплантация всей поджелудочной железы или трансплантация островковых клеток. β -клеточная заместительная терапия может сочетаться с трансплантацией почек, если у человека есть терминальная стадия хронической почечной недостаточности, которая может быть выполнена одновременно или после трансплантации почки. Все решения о трансплантации должны учитывать хирургический риск, метаболическую потребность и выбор человека с диабетом, проба Реберга (*GFR*), скорость клубочковой фильтрации [16].

Описание клинического случая. Пациентка Б., 61 год госпитализирована в эндокринологическое отделение Тульской областной клинической больницы №2 им. Л.Н. Толстого с предварительным диагнозом: СД 2 типа, впервые выявленный, для дообследования и подбора терапии.

В октябре 2023 года было выявлено повышение уровня глюкозы плазмы до 16,7 ммоль/л в анализе крови натощак при прохождении профилактического обследования. При повторном анализе крови также зафиксировано повышение показателя гликемии – 16,74 ммоль/л. В общем анализе мочи – глюкоза \geq 56 ммоль/л, кетоновые тела 1,0 ммоль/л. Была проконсультирована эндокринологом и направлена на стационарное лечение.

На момент осмотра жалоб не предъявляла. Со слов больной, в мае 2023 года в анализе крови было обнаружено повышение глюкозы крови до 5,7 ммоль/л. Летом этого же года после стоматологического лечения принимала антибактериальные препараты (пенициллинового ряда), в связи с чем

развилась аллергическая реакция в виде отека головных связок. За последние 3-4 месяца похудела на 6 кг. При самостоятельном измерении по глюкометру уровень глюкозы крови поднимался до 21,1 ммоль/л. При поступлении глюкоза крови 12,4 ммоль/л лабораторным анализатором.

Объективно: рост – 167 см, вес – 69 кг. *Индекс массы тела* (ИМТ) – 24,74 кг/м². Обхват талии – 88 см. Объем бедер – 103 см. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски и влажности, тургор кожи снижен. Лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа пальпируется: неоднородная, не увеличена, безболезненная. Периферических отеков нет. Дыхание аускультативно везикулярное с обеих сторон, хрипов нет. Перкуторно – ясный легочный звук. *Частота дыхательных движений* (ЧДД) – 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. *Частота сердечных сокращений* (ЧСС) – 80 уд/мин, *артериальное давление* (АД) – 130/80 мм рт. ст. Язык чистый, сухой. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации – мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул оформленный, без патологических примесей. Акт мочеиспускания свободный, безболезненный. Симптом «поколачивания» (Пастернацкого) отрицателен с обеих сторон. Нижние конечности: пульсация сосудов сохранена, чувствительность сохранена. Вены нижних конечностей расширены. Пальцы стоп не деформированы, грибкового поражения кожи и ногтей не определяется.

Лабораторные исследования:

Общий анализ крови от 31.10.23: Эритроциты – 5.39×10^9 /л, Гемоглобин – 155 г/л, Гематокрит – 50.8%, Лейкоциты – 6.10×10^9 /л (нейтрофилы 53.9%, лимфоциты 37.5%, моноциты 5.4%, базофилы 0.4%), Тромбоциты – 225×10^9 /л.

Биохимический анализ крови от 31.10.23: Общий белок 71.6 г/л, общий билирубин 10.68 мкмоль/л, креатинин 66.40 мкмоль/л, мочевины 167.76 мкмоль/л, АЛТ 31.07 ЕД/л, АСТ 24.97 ЕД/л, Щелочная фосфатаза 47.3 ЕД/л, гликозилированный гемоглобин 11.6 %, ГГТП 12.5 ЕД/л, триглицериды 1.54 ммоль/л, холестерин общий 5.61, КФК 28.6 ЕД/л, ЛДГ 152.7 ЕД/л, Калий 4.00 ммоль/л, Натрий 134.80 ммоль/л, Хлор 107.40 ммоль/л. СКФ по *CKD-EPI* 93.1 мл/мин/1,73м².

Альбумин/креатинин – 0.29 мг/ммоль.

C-пептид 321,0 пмоль/л (298-2350) от 27.10.23.

Общий анализ мочи от 31.10.23: цвет – желтый, прозрачность – прозрачная, удельный вес – 1007, белок – нет, сахар – нет, реакция кислая, лейкоциты 2-3 в п/з.

Суточный анализ мочи от 01.11.23: сут. количество – 2,5 л, удельный вес 1007, белок – нет, сахар – +++, ацетон +.

В течение всего времени пребывания больного в стационаре проводили контроль углеводного обмена (табл. 2).

Исходя из полученных данных и объективного осмотра, пациентке была назначена инсулинотерапия в режиме базис-болус малыми дозами – инсулин гларгин 4 ЕД в 22.00, инсулином лизпро из расчета 1 хлебная единица (ХЕ): 3 ЕД в завтрак и по 2 ЕД в обед и ужин перед приемами пищи для устранения сохраняющейся постпрандиальной гипергликемии.

Таблица 2

Гликемический профиль

дата	время						
	8:00	13:00	17:00	21:00	01:00	06:00	
30.10.23	-	12.6	7.3	6.9	10.3	10.9	мм/л
31.10.23	11.4	9.1	10.3	8.5	10.0	11.2	мм/л
01.11.23	12.4	9.0	8.1	4.1	8.3	8.0	мм/л
02.11.23	7,7	8,3	9,0	7,4	7,7	7,1	мм/л
03.11.23	7,6	4,0	5,6	6,8	6,4	5,8	мм/л
06.11.23	5,8	3,9	8,1	3,2	10,3	10,2	мм/л
07.11.23	5,6	6,7	7,5				

С целью верификации диагноза пациентке было рекомендовано выполнить исследование на наличие аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), островковым клеткам (ICA), к инсулину (IAA). Результат от 31.10.2023: GADA – 0.33 ME/мл (0-5); ICA – 256 Ед/мл (<4), IAA – 0.05 RU/ml (0.00-10.00). По результатам обследований, с учетом дебюта заболевания, возраста пациентки, объективного осмотра, лабораторных данных и наличия повышенного уровня антител к островковым клеткам поджелудочной железы сложилось представление о развитии медленно развивающегося иммуноопосредованного диабета взрослых (LADA-диабета).

Начиная с 01.11.2023 уровень глюкозы начал постепенно приближаться к целевым, 06.11.2023 составив 5,8 ммоль/л натощак и 8.1 ммоль/л через 2 ч после приема пищи. В 21:00 был зафиксирован низкий показатель гликемии до 3.2 ммоль/л. В этот момент пациентка не отмечала у себя признаков ухудшения состояния.

За время нахождения в стационаре пациентка прошла цикл занятий в «школе диабета». Самостоятельно изучала литературу по заболеванию, обучилась подсчету ХЕ, технике инъекций инсулина, вела дневник питания. Совместно была подобрана доза короткого инсулина лизпро согласно привычному для нее режиму дня, количеству принимаемой пищи.

Пациентка была обследована на предмет хронических осложнений диабета. Данных за диабетическую нефропатию обнаружено не было. Осмотрена офтальмологом: данных за диабетическую ретинопатию не получено.

Окончательный диагноз: Сахарный диабет 1-го типа, впервые выявленный (LADA-диабет). Целевой уровень HbA1c <7,0%. Осложнения основного диагноза: Кетоз. Сопутствующие заболевания: Полиартроз. Киста Бейкера левого коленного сустава.

Варикозное расширение вен нижних конечностей.

При выписке были даны рекомендации по питанию, физической нагрузке, самоконтролю и дальнейшему наблюдению специалистов. Инсулинотерапия в базис-болусном режиме: инсулин гларгин 4 ЕД в 22.00, инсулин лизпро из расчета 1 ХЕ: 3 ЕД в завтрак и по 2 ЕД в обед и ужин перед приемами пищи с учетом ХЕ. Для дальнейшего амбулаторного контроля углеводного обмена был использован сенсор непрерывного мониторинга, которым пациентка активно пользуется и по настоящее время.

Обсуждение клинического случая. Данный клинический случай интересен в плане течения заболевания. Как говорилось выше, при LADA-диабете чаще встречаются антитела к GAD. В нашем же случае их уровень находится в пределах референсных значений, а количество антител к островковым клеткам выше норма, что также встречается при данном подтипе СД. Несмотря на относительно сохраненный уровень С-пептида, потребность в инсулине у данной больной имела место. После назначения заместительной инсулинотерапии был получен положительный ответ на лечение.

К нам пациентка поступила с предварительным диагнозом СД 2 типа, впервые выявленный.

Учитывая возраст, нормальную массу тела (ИМТ-24.7 кг/м²), нормостеническое телосложение, снижение массы тела за небольшой промежуток времени, наличие антител, относительно сохраненный уровень С-пептида, но хороший ответ на инсулинотерапию и время развития данного заболевания, мы пришли к выводу, что имеет место LADA-диабет.

По данным анамнеза в мае 2023 года уже было зафиксировано повышение глюкозы крови в диапазоне значений нарушения толерантности к глюкозе (НТГ). Также известно, что у пациентки на прием антибактериальных препаратов пенициллинового ряда развился отек голосовых связок (аллергическая реакция). Могла ли эта аллергическая реакция послужить триггером развития аутоиммунной реакции к клеткам поджелудочной железы? Или данное состояние привело к прогрессированию ранее латентно существовавшего аутоиммунного процесса? Данные вопросы пока что остаются открытыми.

Сведений о СД у ближайших родственников, наличии у пациентки другие аутоиммунные заболевания нет, что не совсем характерно для СД 1 типа. Как известно для СД 2 типа характерно наличие инсулинорезистентности, метаболический синдром и отсутствие антител к клеткам поджелудочной железы. Вышеперечисленных признаков в нашем случае не отмечалось, что позволило исключить данный тип диабета.

Учитывая отсутствие характерных жалоб и осложнений, снижение массы тела на 6 кг за последние 3-4 месяца, сохраненный С-пептид, но находящийся вблизи к нижнему пороговому значению,

можно предположить, что данное заболевание развилось относительно недавно. Медленное прогрессирование СД, взрослый возраст, отсутствие острого начала, аутоиммунных заболеваний и предрасполагающих факторов не совсем характерны для «классического» инсулинзависимого диабета.

Заключение. В результате проведенного лечения удалось достичь целевых показателей гликемии. Отмечено отсутствие вариабельности гликемии натощак и постпрандиальной. Пациентка заинтересована в поддержании периода компенсации, понимании природы собственного заболевания, что немало важно в совместном достижении целевых показателей гликированного гемоглобина.

Через месяц амбулаторного наблюдения в связи высокой комплаентностью, расширением физической активности, выполнением диетических рекомендаций отмечалось снижение потребности в инсулинотерапии до 1-2 ЕД перед едой и периодической отменой введения короткого инсулина с сохранением целевых показателей глюкозы крови и положительным клиническим эффектом: вес тела оставался стабильным, пациентка отмечает уменьшение мышечной слабости, улучшение самочувствия, увеличилась работоспособность. Таким образом, своевременно назначенные малые дозы инсулина позволят сохранить большую часть β -клеток пациентки и положительно скажется на качестве ее жизни. Возможно, на длительное время останется небольшая потребность в инсулине.

В нашем случае пациентка достигла значимых результатов по улучшению контроля уровня гликемии в отсутствие эпизодов гипогликемии. Несмотря на то, что изначально была направлена к нам с предварительным диагнозом «СД 2 типа», был своевременно сформирован правильный путь лечения, что позволит достичь целевых показателей углеводного обмена и предотвратить развитие осложнений сахарного диабета. Важно отметить, что своевременное выявление данного подтипа диабета необходимо для правильного назначения терапии небольшими дозами инсулина. Так как назначение прандиальных регуляторов (препаратов сульфонилмочевины) может привести к быстрой потере массы β -клеток и полной инсулиновой недостаточности, что неблагоприятно скажется на качестве жизни пациента.

Данное клиническое наблюдение с нашей точки зрения представляет собой «неклассический» анамнез заболевания и нетипичный случай развития СД с поздним аутоиммунным началом у взрослых.

Литература / References

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 1998 / Balabolkin M.I. Endocrinology. Moscow: Universum Publishing; 1998. Russian.
2. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2018 / Global report on diabetes. Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdravookhraneniia; 2018. Russian.
3. Голодников И.И., Русяева Н.В., Никонова Т.В.,

Кононенко И.В., Шестакова М.В. Латентный аутоиммунный диабет взрослых – современное представление // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, №3. С. 262–274 / Golodnikov I, Rusyaeva NV, Nikonova TV, Kononenko IV, Shestakova MV. Latentny autoimmunnyy diabet vzroslykh - sovremennoye predstavlenie [Modern understanding of latent autoimmune diabetes in adults]. Diabetes Mellitus. 2023;26(3):262-74.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010-2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, №2. С. 104–123 / Dedov I, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Sazonova DV, Mokrysheva NG. Sakharnyy diabet v Rossiyskoi Federacii: dinamika epidemiologicheskikh pokazatelei po dannym Federal'nogo registra sakharnogo diabeta za period 2010-2022 gg [Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010-2022]. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104-23. Russian.

5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Кураева Т.Л., Титович Е.В., Никонова Т.В. Нозологическая гетерогенность, молекулярная генетика и иммунология аутоиммунного сахарного диабета // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, №2. С. 132–138. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1305 / Dedov I, Shestakova MV, Kuraeva TL, Titovich EV, Nikonova TV. Nozologicheskaya geterogennost', molekulyarnaya genetika i immunologiya autoimmunnogo sakharnogo diabeta [Nosological Heterogeneity, Molecular Genetics and Immunology of Autoimmune Diabetes Mellitus]. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2015;70(2):132-8. DOI: 10.15690/vramn.v70i2.1305. Russian.

6. Дедов И.И., Шестакова М.В., ред. Сахарный диабет: многообразие клинических форм. М.: МИА, 2016 / Dedov I, Shestakova MV, editor. Sakharnyy diabet: mnogobrazie klinicheskikh form [Diversity of clinical forms of diabetes mellitus]. Moscow: MIA; 2016. Russian.

7. Иванов А.В., Сунцов Ю.И. Медленно прогрессирующий сахарный диабет 1 типа (LADA) // Сахарный диабет. 2000. Т. 3, №1. С. 33–37 / Ivanov AV, Suntsov YuI. Medlenno progressiruyushchiy sakharnyy diabet 1 tipa (LADA) [Slowly progressive type 1 diabetes mellitus (LADA)]. Diabetes mellitus. 2000;3(1):33-7. Russian.

8. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 1 типа у взрослых. 2022. Разработчик клинической рекомендации Российская ассоциация эндокринологов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Текст: электронный. URL: https://rae-org.ru/library/recommendation/Klinicheskie_rekomendacii_Sakharnyy_diabet_1_tipa_u_vzroslykh [Clinical guidelines: Type 1 diabetes mellitus in adults]. 2022. Developer of the clinical recommendation Russian Association of Endocrinologists. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. e-text. Available from: <https://rae-org.ru/library/recommendation>. Russian.

9. Клинические рекомендации: Сахарный диабет 2 типа у взрослых. 2022. Разработчик клинической рекомендации Российская ассоциация эндокринологов. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Текст: электронный. URL: https://rae-org.ru/library/recommendation/Klinicheskie_rekomendacii_Sakharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslykh [Clinical guidelines: Type 2 diabetes mellitus in adults]. 2022. Developer of the clinical recommendation Russian Association of Endocrinologists. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. e-text. Available from: <https://rae-org.ru/library/recommendation>. Russian.

10. Кононенко И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здравоохранения 2019 г. Что нового? // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, №4. С. 329–339 / Kononenko IV, Smirnova OM, Mayorov AY, Shestakova MV. Klassifikatsiya sakharnogo diabeta [Classification of diabetes]. World Health Organization 2019. What's new? Diabetes Mellitus. 2020;23(4):329-39. Russian.

11. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты/тема диссертации и автореферата по ВАК РФ 14.01.02, доктор медицинских наук Никонова, Татьяна Васильевна, 2011 / Type 1 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA): clinical, immunogenetic and hormonal-metabolic aspects/topic of the dissertation and auto-abstract on the Higher Attestation Commission of the Russian Federation 14.01.02, Doctor of Medical Sciences Nikonova, Tatyana Vasilyevna; 2011. Russian.

12. Силко Ю.В., Никонова Т.В., Иванова О.Н., Степанова С.М.,

Шестакова М.В., Дедов И.И. Ассоциация полиморфизма rs7903146 гена TCF7L2 с низкими концентрациями аутоантител при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, №3. С. 199–203 / Silko IV, Nikonova TV, Ivanova ON, Stepanova SM, Shestakova MV, Dedov II. Assotsiatsiya polimorfizma rs7903146 gena TCF7L2 s nizkimi koncentraciyami autoantitel pri latentnom autoimmunom diabete vzroslykh (LADA) [Association of polymorphism rs7903146 gene TCF7L2 with low concentrations of autoantibodies in latent autoimmune diabetes of adults (LADA)]. Diabetes mellitus. 2016;19(3):199-203. Russian.

13. Силко Ю.В., Никонова Т.В., Шестакова М.В. Латентный аутоиммунный диабет взрослых: роль инкретин в патогенезе, возможность комбинированной терапии агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (ППП-1) и инсулином // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, №2. С. 3–6 / Silko IV, Nikonova TV, Shestakova MV. Latentny autoimmunnyy diabet vzroslykh: rol' inkretinov v patogeneze, vozmozhnost' kombinirovannoi terapii agonistami glyukagonopodobnogo peptida-1 (GPP-1) i insulinom [Incretins role in Latent autoimmune diabetes of adults pathogenesis, the possibility of therapy with combination of glucagon-like peptide-1 agonist (GLP-1) and insulin]. Obesity and metabolism. 2016;13(2):3-6. Russian.

14. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология: Руководство. М.: Медицина, 1991 / Starkova NT. Klinicheskaya endokrinologiya: Rukovodstvo [Clinical Endocrinology: A Manual]. Moscow: Medicine; 1991. Russian.

15. Тимакова А.А., Салтыков Б.Б. Особенности развития латентного диабета взрослых (LADA) // Архив патологии. 2019, т. 81, №4. С. 78–82 / Timakova AA, Saltykov BB. Osobennosti razvitiya latentnogo diabeta vzroslykh (LADA) [Features of the development of latent autoimmune diabetes in adults (LADA)] (in Russian only). Arkhiv Patologii [Pathologies Archive]. 2019;81(4):78-82. Russian.

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024 // Diabetes Care. 2024. Vol. 47, Supplement 1. P. S158–S178 / American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Supplement 1):S158-178.

17. FDA OKs Pancreatic Islet Cell Therapy for Type 1 Diabetes - Medscape - Jun 29, 2023 / FDA OKs Pancreatic Islet Cell Therapy for Type 1 Diabetes - Medscape - Jun 29, 2023.

18. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021 [cited 11.04.2023]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org/> / International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021 [cited 11.04.2023]. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>

19. Inukai T, Fujiwara Y., Tayama K. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 1997. Vol. 105. P. 327–330 / Inukai T, Fujiwara Y, Tayama K. Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. 1997;105:327-30.

20. Kobayashi T. Nippon Rinsho. 1999. Vol. 57, N3. P. 607–661 / Kobayashi T. Nippon Rinsho. 1999;57(3):607-61.

21. Luo S., Lin J., Xie Z., Xiang Y., Zheng P., Huang G., Li X., Liao Y., Hagopian W.A., Wang C.Y., Zhou Z.J. HLA Genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA

China Study No. 6 // J Clin Endocrinol Metab. 2016. Vol. 101, N4. P. 1693–1700 / Luo S, Lin J, Xie Z, Xiang Y, Zheng P, Huang G, Li X, Liao Y, Hagopian WA, Wang CY, Zhou Z.J. HLA Genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China Study No. 6. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(4):1693-700.

22. Pes G.M., Delitala A.P., Errigo A., Delitala G., Dore M.P. Clustering of immunological, metabolic and genetic features in latent autoimmune diabetes in adults: evidence from principal component analysis // Intern Emerg Med. 2016. Vol. 11, N4. P. 561–567 / Pes GM, Delitala AP, Errigo A, Delitala G, Dore MP. Clustering of immunological, metabolic and genetic features in latent autoimmune diabetes in adults: evidence from principal component analysis. Intern Emerg Med. 2016;11(4):561-7.

23. Rasouli B., Ahlqvist E., Alfredsson L., Andersson T., Carlsson P.O., Groop L., Löfvenborg J.E., Martinell M., Rosengren A., Tuomi T., Wolk A., Carlsson S. Coffee consumption, genetic susceptibility and risk of latent autoimmune diabetes in adults: A population-based case-control study // Diabetes Metab. 2018. Vol. 44, N4. P. 354–360 / Rasouli B, Ahlqvist E, Alfredsson L, Andersson T, Carlsson PO, Groop L, Löfvenborg JE, Martinell M, Rosengren A, Tuomi T, Wolk A, Carlsson S. Coffee consumption, genetic susceptibility and risk of latent autoimmune diabetes in adults: A population-based case-control study. Diabetes Metab. 2018;44(4):354-60.

24. Scherthaner G., Hink S., Kopp H. Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1,5 diabetes) // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001. Vol. 109, NS2. P. S94–S108 / Scherthaner G, Hink S, Kopp H. Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1,5 diabetes). Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2001;109(S2):S94-108.

25. Trevor W. Reichman, Camillo Ricordi, Ali Naji, James F. Markmann, Bruce A. Perkins, Martin Wijkstrom, Steven Paraskevas, Bote Bruinsma, Gautham Marigowda, Judy L. Shih, Chenkun Wang, Douglas Melton, Felicia Pagliuca, Bastiano Sanna, Leslie S. Kean, Anne L. Peters, Piotr Witkowski, Michael R. Rickels. Glucose-Dependent Insulin Production and Insulin-Independence in Type 1 Diabetes from Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islet Cells—Updated Data from the VX-880 Clinical Trial // Diabetes. 2023. Vol. 72, Supplement_1. P. 836 / Trevor W. Reichman, Camillo Ricordi, Ali Naji, James F. Markmann, Bruce A. Perkins, Martin Wijkstrom, Steven Paraskevas, Bote Bruinsma, Gautham Marigowda, Judy L. Shih, Chenkun Wang, Douglas Melton, Felicia Pagliuca, Bastiano Sanna, Leslie S. Kean, Anne L. Peters, Piotr Witkowski, Michael R. Rickels. Glucose-Dependent Insulin Production and Insulin-Independence in Type 1 Diabetes from Stem Cell-Derived, Fully Differentiated Islet Cells—Updated Data from the VX-880 Clinical Trial. Diabetes. 2023;72 (Supplement_1):836.

26. Willis J.A., Scott R.S., Brown L.J. Diabetes Research and Clinical Practice. 1996. Vol. 33. P. 89–97 / Willis JA, Scott RS, Brown LJ. Diabetes Research and Clinical Practice. 1996;33:89-97.

27. Zimmet P.Z. Diabetes Research and Clinical Practice. 1996. Vol. 34, Suppl. P.125–131 / Zimmet PZ. Diabetes Research and Clinical Practice. 1996;34(Suppl):125-31.

28. Zimmet P.Z., Tuomi T., Mackay I.R., Rowley M.J. Diabetic Medicine. 1994. Vol. 11. P.2 99–303 / Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ. Diabetic Medicine. 1994;11:299-303.

Библиографическая ссылка:

Даильнев В.И., Толмачева К.А., Прилепа С.А. Клинический случай впервые выявленного инсулинзависимого СД (LADA), «неклассической» формы, у пациентки 61 года (случай из практики и обзор проблемы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 53–61. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-53-61. EDN QXAFZB.

Bibliographic reference:

Dail'nev VI, Tolmacheva KA, Prilepa SA. Klinicheskii sluchay vpervye vyyavlenno insulinzavisimogo SD (LADA), «neklassicheskoy» formy, u patsientki 61 goda (sluchay iz praktiki i obzor problemy) [A clinical case of newly diagnosed insulin dependent diabetes mellitus (LADA), a “non-classical” form, in a 61-year-old patient (case from practice and an overview of the problem)]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:53-61. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-53-61. EDN QXAFZB. Russian.

УДК: 616.8-085.2/.3; 616.8-089 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-62-67 EDN NIQOQM

**КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВЫХ РАДИКУЛОПАТИЙ**

И.А. БАРИНОВА, Р.А. ЗОРИН, В.А. ЖАДНОВ, Г.А. ЛЕОНОВ, А.О. БУРШИНОВ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия*

Аннотация. Вертеброгенные компрессионные радикулопатии предполагают наличие нескольких компонентов болевого синдрома, при этом возможность как консервативного, так и хирургического лечения данных пациентов определяет необходимость объективизации деятельности центральных и периферических механизмов деятельности ноцицептивных и антиноцицептивных систем. **Цель исследования** – выделить клинико-нейрофизиологические характеристики пациентов, ассоциированные с эффективностью консервативного и хирургического лечения вертеброгенных компрессионных радикулопатий для оптимизации тактики лечения пациентов. **Материалы и методы исследования.** В исследование включён 81 пациент с компрессионными вертеброгенными радикулопатиями пояснично-крестцовой области, пациенты были разделены на группы с эффективным консервативным (42 пациента) и хирургическим (39 пациентов) лечением. Динамика выраженности болевого синдрома оценивалась на основе визуально-аналоговой шкалы в день поступления, через 3 недели и через 3 месяца после включения в исследование. Проводилась регистрация условно-негативного отклонения, показателей *F*-ответа и *H*-ответа при стимуляции большеберцовых нервов, оценивалось вегетативное обеспечение деятельности на основе вариабельности сердечного ритма. Пациентам осуществлялась магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника и спинного мозга при помощи системы *GE Signa Explorer 1,5 Тл*. Статистический анализ включал применение методов описательной статистики, попарные межгрупповые сравнения с применением таблиц сопряжения 2×2, критерий хи-квадрат, непараметрического критерия Манна-Уитни и Вилкоксона, корреляционный анализ при помощи рангового критерия корреляции Спирмена. Метод логистической регрессии применялся для оценки независимых факторов для распределения пациентов в группы с эффективным консервативным и хирургическим лечением на основе физиологических показателей. **Результаты и их обсуждение.** На основе оценки динамики выраженности болевого синдрома в группе пациентов с эффективным консервативным и хирургическим лечением выявлена статистически достоверная динамика от 1-го к 3-му визиту; при этом данные нейровизуализации не продемонстрировали различий по частоте встречаемости факторов вертебро-неврального конфликта. В группе с эффективным хирургическим лечением определялась более высокая амплитуда потенциала условно-негативного отклонения и снижение вариабельности сердечного ритма. В этой же группе выявляется связь между амплитудой условно-негативного отклонения и регрессом болевого синдрома через 3 недели после операции, а также связь выраженности болевого синдрома через 3 недели и 3 месяца с амплитудой коркового ответа при соматосенсорной афферентации и амплитудой *F*-ответа на стороне поражения соответственно. В группе пациентов с консервативным лечением определяются связи между мощностью соматосенсорной афферентации и уровнем болевого синдрома в день поступления, а также уровнем активности супрасегментарных структур вегетативной регуляции и регрессом болевого синдрома через 3 месяца после лечения. Была создана логит-регрессионная модель, позволяющая распределять испытуемых в группы с эффективным консервативным или хирургическим лечением; в качестве независимых предикторов модель включала амплитуду условно-негативного отклонения в отведении *Cz* и мощность низкочастотной составляющей спектра вариабельности сердечного ритма, модель предполагала высокую чувствительность при распределении пациентов в группу с эффективным хирургическим лечением. **Заключение.** Пациенты с высокой результативностью консервативного лечения вертеброгенных компрессионных болевых синдромов характеризуются более низкой амплитудой условно-негативного отклонения, отражающей меньший произвольный контроль в регуляции движений и большей вариабельностью сердечного ритма, что отражает меньшую активацию симпатических механизмов вегетативной регуляции по сравнению с группой эффективного хирургического лечения. Коррелятами динамики выраженности болевого синдрома в группе пациентов с результативным консервативным лечением являлась исходная активность механизмов супрасегментарной вегетативной регуляции, а в группе с эффективным хирургическим лечением основными нейрофизиологическими показателями, имеющими прогностическое значение являлись амплитуда условно-негативного отклонения, мощность соматосенсорной афферентации и амплитуды *F*-ответа, как отражение активности сегментарных спинальных механизмов. Предложена модель логит-регрессии, позволяющая распределять пациентов в группы с эффективным консервативным и хирургическим лечением на основе показателей амплитуды условно-негативного отклонения и мощность высокочастотной составляющей спектра вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: радикулопатии, нейрофизиологические параметры, логит-регрессионный анализ.

CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL PREDICTORS OF EFFECTIVENESS OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF LUMBO-SACRAL RADICULOPATHY

I.A. BARINOVA, R.A. ZORIN, V.A. ZHADNOV, G.A. LEONOV, A.O. BURSHINOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov”, 9 Vysokovoltynaya Str., Ryazan, 390026,

Abstracts. Vertebroгенные компрессионные радикулопатии включают несколько компонентов боли, и возможность консервативного и хирургического лечения этих пациентов определяет необходимость объективизации центральных и периферических механизмов функционирования ноцицептивной и антиноцицептивной систем. **The purpose** – определить клинико-неврофизиологические характеристики пациентов, ассоциированные с эффективностью консервативного и хирургического лечения вертеброгенных компрессионных радикулопатий для оптимизации тактики лечения. **Materials and methods.** 81 пациент с компрессионными вертеброгенными радикулопатиями был изучен, разделен на группы с эффективным консервативным (42 пациента) и хирургическим (39 пациентов) лечением. Динамика боли оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (VAS) в день поступления, через 3 недели и через 3 месяца включения в исследование. Была проведена регистрация контингентно-отрицательной вариации (CNV), параметров F-волны и H-ответа во время стимуляции тиббальных нервов, оценка вегетативной регуляции на основе вариабельности частоты сердечных сокращений (HRV). Пациенты подвергались магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника с помощью GE Signa Explorer 1.5 системы Tesla. Статистический анализ включал описательные статистики, парные межгрупповые сравнения с помощью критерия Манна-Уитни и критерия Вилкоксона, корреляционный анализ с помощью рангового критерия Спирмена. Метод логистической регрессии использовался для оценки независимых факторов распределения пациентов в группы с эффективным консервативным и хирургическим лечением на основе физиологических параметров. **Results.** Значимая динамика характеристик боли (по VAS) в группах пациентов была определена с 1 по 3 визит. Данные нейровизуализации показали отсутствие различий в вертебрально-нейральных конфликтах между группами. Более высокая амплитуда CNV и уменьшение вариации R-R интервалов были обнаружены в группе пациентов с эффективным хирургическим лечением. В этой группе мы также определили корреляцию между амплитудой CNV и регрессией боли через 3 недели после операции и корреляцию между интенсивностью боли через 3 недели и 3 месяца и амплитудой соматосенсорной афферентации и амплитудой F-ответа на стороне поражения. В группе пациентов с консервативным лечением мы определили корреляции между интенсивностью соматосенсорной афферентации и уровнем боли в день поступления и с активностью супрасегментарных автономных регуляторных систем и регрессией боли через 3 месяца послеоперационного периода. Мы создали логистическую регрессию, позволяющую распределять пациентов в группы с эффективным консервативным и хирургическим лечением; независимыми факторами в этой модели были амплитуда CNV в отведении Cz и мощность спектра HRV в низкочастотной области. Модель предполагает более высокую чувствительность при классификации пациентов в группы с эффективным хирургическим лечением. **Conclusion.** Пациенты с эффективным консервативным лечением вертеброгенных компрессионных болевых синдромов характеризуются более низкой амплитудой CNV, что отражает низкий уровень добровольного контроля в регуляции движения и более высокий уровень вариации R-R интервалов, что связано с менее выраженной активацией симпатической автономной регуляции по сравнению с группой пациентов с хирургическим лечением. Корреляции динамики болевого синдрома в группе пациентов с консервативным лечением были начальной активностью супрасегментарной регуляции, а в группе с хирургическим лечением – наиболее значимыми неврофизиологическими параметрами с прогностической ролью были амплитуда CNV, интенсивность соматосенсорной афферентации и амплитуда F-ответа как отражение сегментарной активности спинных механизмов. Мы предложили модель логистической регрессии, позволяющую распределять пациентов в группы с эффективным консервативным и хирургическим лечением на основе амплитуды CNV и высокочастотного спектра HRV.

Key words: radiculopathy, neurophysiological parameters, logistic-regression model.

Актуальность. Вертеброгенные компрессионные радикулопатии в качестве компонентов формирования болевых синдромов включают спектр механизмов как нейропатических, так и ассоциированных с ними ноцицептивных (ирритация рецепторов задней продольной связки, фасеточных суставов, миогенный механизм), психогенных [6,15,17,22].

При выборе тактики лечения пациентов предполагается, что хирургическая микродискэктомия эффективна в снижении интенсивности боли и улучшения функциональной активности пациентов при отсутствии эффективности консервативной терапии в течение 6–12 недель, но не показывает большей эффективности при хронических болевых синдромах [9,11,23,24]. Данный факт предполагает необходимость учета всех компонентов болевого синдрома, в том числе с учетом центральных ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов, с возможностью их объективизации, что является сложной проблемой при применении только рутинных клинических методов [12,14,22].

Цель исследования – выделить клинико-нейрофизиологические характеристики, ассоциированные с эффективностью консервативного и хирургического лечения вертеброгенных компрессионных радикулопатий для оптимизации тактики лечения пациентов.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 81 пациент, из них 45 мужчин и 36 женщин, средний возраст составил 44,1 год, стандартная ошибка средней составляла 2,52 лет.

Критерии включения пациентов в исследование: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с вертеброгенным болевым синдромом в нижней части спины и компрессионной радикулопатией L5 или S1; интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ в момент включения в исследование более 6 баллов; длительность болевого синдрома не более 6 недель для пациентов с консервативным лечением и не более 8 недель с эффективным хирургическим лечением; диагноз, подтвержденный клинически и с помощью нейровизуализационного (магнитно-резонансная

томография позвоночника и спинного мозга) исследованию; желание и способность подписать и датировать письменное информированное согласие об участии в исследовании до включения в исследование; желание и способность пациента выполнять требования протокола на протяжении всего исследования.

Критериями невключения пациентов в исследование являлись беременность и период лактации; перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения, нарушения спинального кровообращения, синдром конского хвоста, радикуломиелоишемия; онкологические заболевания; системные заболевания в стадии обострения; сахарный диабет тяжелого течения с поражением органов-мишеней, в том числе диабетическая полинейропатия, психические заболевания в стадии обострения, умеренные и выраженные когнитивные нарушения, любые повреждения или заболевания кожи, алкогольная и/или лекарственная зависимость, отклонения в лабораторных показателях, которые могут, по мнению исследователя, повысить риск, связанный с участием в исследовании или повлиять на интерпретацию данных; ожирение III, IV степени. Критерии преждевременного завершения исследования: отказ пациента от участия в исследовании; несоблюдение пациентом процедур исследования (несоблюдение режима приема препаратов, пропуск визита). Осуществлялась стандартизация пациентов по уровню боли по визуально-аналоговой шкале в день поступления (не менее 6 баллов).

Были выделены 2 группы пациентов с эффективным консервативным лечением (42 пациента – группа 1) и хирургическим лечением (39 пациента – группа 2).

Пациенты, получали консервативное лечение в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика и лечение дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии, 2020»; при хирургическом лечении пациентам проводилась хирургическая микродискэктомия с декомпрессией компримированного корешка с проведением фораминотомии при необходимости.

Методы исследования включали клинико-неврологическое обследование с применением *визуально-аналоговой шкалы* (ВАШ) для оценки выраженности болевого синдрома [5], запись и анализ *F*-ответа при стимуляции большеберцового нерва в дистальной точке с двух сторон, анализ *H*-ответа при стимуляции большеберцового нерва в подколенной ямке, запись и анализ *соматосенсорных вызванных потенциалов* (ССВП) при стимуляции большеберцового нерва в дистальной точке с двух сторон. Оценивались показатели средней и максимальной амплитуды *H*-ответа, *F*-ответа, средней и минимальной латентности ответов. У пациентов регистрировался потенциал условно-негативного отклонения (*условно-негативный волны* – УНВ) по следующему протоколу:

осуществлялась серия сочетаний предупреждающего (тон 2000 Гц) и пускового (тон 1000 Гц) с изометрическим напряжением мышц спины и ноги на стороне поражения (без регистрации коркового ответа) с последующим регистрацией УНВ с предъявлением предупреждающего и пускового стимулов без изометрического напряжения мышц. Регистрация данных показателей осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Нейро-МВП.Микро» ООО «Нейрософт». Регистрация variability сердечного ритма осуществлялась при помощи программно-аппаратного комплекса «Полиспектр.NET» (ООО Нейрософт); определялись данные статистического анализа динамического ряда кардиоинтервалов и спектрального анализа [3].

Магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника и спинного мозга проводилось при помощи магнитно-резонансной системы *GE Signa Explorer 1,5 Тл* в режимах *T2*, *T1*, *STIR* в сагитальной, аксиальной и коронарной плоскостях; качественно оценивались изменения по типу протрузий и экстррузий; их локализация (медианная, субартикулярная, фораминальная), латеральный и фораминальный стеноз, гипертрофии межпозвоноковых суставов и утолщение желтой связки).

Статистический анализ осуществлялся при помощи пакета программ *Statistica 10.0 Ru*; применялись методы описательной статистики (данные представлены в формате *Me [LQ;UQ]*), кластерный анализ; попарные межгрупповые сравнения (критерий Манна-Уитни для независимых групп и критерий Вилкоксона для зависимых групп), корреляционный анализ (ранговый критерий корреляции Спирмена), процентные различия между группами проводились на основе критерия хи-квадрат. Метод логистической регрессии применялся для распределения пациентов в группы с различной результативностью лечения; использован метод максимального правдоподобия, вероятность распределения в группы оценивалась по формуле $p=1/(1+e^{-y})$, $y=b_0+k_1 \times b_1+k_2 \times b_2+\dots k_n \times b_n$; где b_0 – константа (свободный член), b_1, b_2, \dots, b_n – значения включенных в модель параметров; k_1, k_2, \dots, k_n – коэффициенты уравнения регрессии при параметрах соответственно.

Результаты и их обсуждение. Достоверных различий по уровню болевого синдрома в 1 день наблюдения выявлено не было: в группе 1 ВАШ (7;6;8 баллов), в группе 2 ВАШ (8;6;8 баллов) $U=273, p=0,676$. Следует отметить, что в обеих группах определялась статистически достоверная динамика баллов ВАШ после лечения; в группе 1 через 3 недели (окончание лечения) ВАШ 4 балла [3;5] балла; в группе 2 5 баллов [3;8]; через 3 месяца в группе 1 ВАШ 2 балла [1;3], в группе 2 ВАШ 1 [1;2] балла. При анализе данных МРТ различий по частоте встречаемости протрузий и экстррузий; стеноза латерального канала и фораминального стеноза, а также частоты встречаемости гипертрофии

межпозвоночных суставов и утолщения желтой связки между вышеуказанными группами по критерию хи-квадрат не выявлено.

При сравнительном анализе групп, получавших консервативное и хирургическое лечение были выявлены следующие различия нейрофизиологических показателей в день поступления (табл. 1).

Таблица 1

Нейрофизиологические показатели в группах пациентов

Параметры	Группа 1 (консервативное) Me;LQ;UQ	Группа 2 (хирургическое) Me;LQ;UQ	U	p
Амплитуда CNV в Cz, мкВ	7,2;2,7;14,0	10,6;6,9;19,1	33	0,039
HFнорм ВСП, мс ²	36;19;50	21;16;37	96	0,049
СКО ВСП, мс	38;30;56	26;23;44	85	0,041

Как следует из табл., определяется достоверно более высокая амплитуда потенциала УНВ в группе 2 (хирургическое лечение) в 1-й день наблюдения; в этой же группе определяется снижение variability сердечного ритма (по данным спектрального анализа и статистического анализа ряда R-R интервалов).

Проведён анализ корреляций между нейрофизиологическими показателями и выраженностью болевого синдрома в группе 1 (консервативное лечение), данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Клинико-нейрофизиологические корреляции в группе 1

Параметры	Rs	p
ССВП, амплитуда P37-N45 – ВАШ 1	0,768	0,003
VLF ВСП – ВАШ 3 месяца	-0,596	0,012
LF ВСП – ВАШ 3 месяца	-0,561	0,018

Как следует из табл., установлены прямые корреляции между мощностью соматосенсорной афферентации и уровнем болевого синдрома в день поступления; кроме того, продемонстрированы связи между показателями, отражающими активность супрасегментарных структур вегетативной регуляции и регрессом болевого синдрома через 3 месяца, что имеет прогностическое значение.

В табл. 3 представлены клинико-нейрофизиологические корреляции в группе пациентов, получавших хирургическое лечение (группа 2).

Таблица 3

Клинико-нейрофизиологические корреляции в группе пациентов с хирургическим лечением

Параметры	Rs	p
Амплитуда CNV в Cz – ВАШ 3 недели	-0,419	0,094
ССВП, амплитуда P37-N45 – ВАШ 3 недели	-0,835	0,002
Амплитуда F-ответа – ВАШ 3 месяца	0,521	0,038

Как следует из табл., определяется взаимосвязи амплитуды условно-негативного отклонения и регресса болевого синдрома через 3 недели после оперативного вмешательства, а также амплитуды коркового ответа при соматосенсорной афферентации и регресса болевого синдрома через 3 недели после операции. Амплитуда F-ответа при стимуляции большеберцового нерва на стороне поражения коррелирует с уровнем болевого синдрома по ВАШ через 3 месяца.

Нам удалось создать модель логит-регрессионного анализа, включающую 2 нейрофизиологических показателя и позволяющую распределять испытуемых в группы с результативностью консервативного и хирургического лечения на основе зарегистрированных в день поступления физиологических показателей (табл. 4).

Таблица 4

Модель логит-регрессионного анализа, позволяющая распределять испытуемых в группы

Параметры модели	Значение	Хи-квадрат	p	ОШ
Свободный член (B0)	0,20	3,89	0,045	1,5
Амплитуда CNV Cz, мкВ	0,007	3,74	0,043	1,3
HF ВСП, мс ²	-0,001	3,71	0,048	1,2

Основные характеристики модели: функция потерь – максимум правдоподобия, хи-квадрат 3,61, p=0,165.

Верное распределение в группу 1 на основе данной модели осуществлено в 71% (при вероятности распределения менее 0,5), а в группу 2 в 81% (при вероятности распределения более 0,5), то есть данная модель оказалась более чувствительной в выделении пациентов с предполагаемой высокой результативностью хирургического лечения. Независимыми предикторами в данной модели оказались характеристики амплитуды УНВ (выше в группе 2) и высокочастотной составляющей спектра ВСП (ниже в группе 2), что указывает на роль центральных механизмов готовности к произвольному моторному ответу и вегетативного обеспечения деятельности в формировании болевых синдромов, резистентных к консервативной терапии.

Сопоставимость уровня интенсивности болевого синдрома и клинико-морфологических характеристик ветребно-неврального (диско-радикулярного) конфликта позволила проанализировать нейрофизиологические особенности в группах, получающих консервативное и хирургическое лечение с хорошим результатом лечения [2,10,16,18]. Установлена большая активация корковых механизмов готовности к произвольному моторному ответу, что ассоциировано с гиперактивностью центральных катехоламинергических нейромедиаторных систем [8], а также более высокая активность стресс-реализующих систем и супрасегментарных влияний в вегетативной

регуляции, что может указать на активацию механизмов симпатико-опосредованной боли у пациентов с предполагаемым хирургическим лечением [12].

Выявленные в группе с консервативным лечением корреляции интенсивности боли до начала лечения и амплитуды коротколатентных корковых ССВП указывают на усиление специфической афферентации как отражение перцептивного компонента боли; интересно, что в группе пациентов, получавших хирургическое лечение (группа 2) высокий уровень амплитуды ССВП коррелировал со снижением интенсивности боли после операции, то есть исходно высокий уровень активации коры при специфической афферентации отражал более выраженную динамику регресса после операции [10,13,14].

В тоже время исходно более высокий уровень активации стресс-реализующих механизмов по показателям ВСП в группе пациентов 1 был ассоциирован с более низкими показателями боли после лечения, что указывает на наличие симпатически опосредованной боли [1].

В группе пациентов, получавших хирургическое лечение установлены взаимосвязи сохранного потенциала готовности к моторному ответу (отсутствие габитуации при повторных предъявлениях) и редукции боли после операции, а также имеются связи активности спинальных сегментарных мотонейронов и сохранения уровня боли, что можно расценивать как возможный коррелят механизмов боли, связанных с мышечно-тоническими реакциями [4,7,21,25].

Выводы:

1. Пациенты с вертеброгенными компрессионными болевыми синдромами с высокой эффективностью консервативной терапии характеризуются меньшей активацией корковых механизмов готовности к произвольной двигательной реакции и более высокой вариабельностью сердечного ритма по сравнению с группой пациентов с хирургическим лечением.

2. Коррелятами боли в группе с результативным консервативным лечением является большая интенсивность соматосенсорной специфической афферентации, а предикторами более высокого уровня боли после лечения являлась активация симпатических механизмов; в группе пациентов с хирургическим лечением предикторы редукции уровня боли после операции являлась высокая активность механизмов готовности к моторному ответу и корковых механизмов специфической афферентации на момент поступления, предикторами сохранного уровня боли является исходно высокая активность сегментарных мотонейронов.

3. Возможность распределения пациентов в группу результативного хирургического лечения на основе модели логит-регрессионного анализа и нейрофизиологических показателей демонстрирует значимость корковых механизмов моторного ответа и вегетативного обеспечения деятельности в решении данной задачи.

Литература / References

1. Аверченкова А.А., Парфенов В.А. Клинико-психологический и нейрофизиологический профиль пациентов с хронической люмбагией // Российский журнал боли. 2015. № 1(46). С. 59 / Averchenkova AA, Parfenov VA. Kliniko-psikhologicheskii i neyrofiziolozhicheskii profil' patsientov s khronicheskoy lyumbalgiey [Clinical-psychological and neurophysiological profile of patients with chronic lumbalgia]. Rossiyskiy zhurnal boli. 2015;1(46):59. Russian.
2. Агасаров Л.Г., Хадартцев А.А., Купеев Р.В. Инновационные способы кинезиотерапии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №3. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/3-4.pdf> (дата обращения 08.06.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16655 / Agasarov LG, Khadartsev AA, Kupeev RV. Innovatsionnye sposoby kinezioterpii (obzhor literatury) [Innovative kinesiotherapy methods (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Jun 08];3 [about 13 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-3/3-4.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16655
3. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Гаврилушкин А.П. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // Вестник аритмологии. 2002. № 24. С. 65–86 / Baevskiy RM, Ivanov GG, Gavrilushkin AP. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh sistem (chast' 1) [Analysis of heart rate variability using different electrocardiographic systems (part 1)]. Vestnik aritmologii. 2002;24:65-86. Russian.
4. Баранцевич Е.Р., Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейрофизиологические механизмы хронизации болевых синдромов и стратегические направления их коррекции // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 19. С. 40–51 / Barantsevich ER, Zhivolupov SA, Samartsev IN. Neyrofiziolozhicheskie mekhanizmy khronizatsii bolevykh sindromov i strategicheskie napravleniya ikh korrektsii [Priorities in formation disease-modifying treatment of chronic pain syndromes in neurology]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2017;19:40-51. Russian.
5. Бывальцев В.А., Бельх Е.Г., Сороковиков В.А., Арсентьева Н.И. Использование шкал и анкет в вертебрологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 9-2. С. 51–56 / Byval'tsev VA, Belykh EG, Sorokovikov VA, Arsent'eva NI. Ispol'zovanie shkal i anket v vertebrologii [The use of scales and questionnaires in vertebrology]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2011;111(9-2):51-6. Russian.
6. Герасимов А.А. К патогенезу вертеброгенной боли, безмедикаментозное лечение // Российский журнал боли. 2014. № 1(42). С. 57–58 / Gerasimov AA. K patogenezu vertebrogennoy boli, bezmedikamentoznoe lechenie [Towards the pathogenesis of vertebrogenic pain, drug-free treatment]. Rossiyskiy zhurnal boli. 2014;1(42):57-8. Russian.
7. Гордеев С.А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронейромиографические методы исследования // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50, № 4. С. 87–104. DOI: 10.1134/S0301179819040039 / Gordeev SA. Bol': klassifikatsiya, strukturno-funktsional'naya organizatsiya notsitseptivnoy i antinotitseptivnoy sistem, elektroneyromiograficheskie metody issledovaniya [Pain: classification, the structurally functional organization of the nociceptive and antinociceptive systems, electroneuromyographic research methods]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2019;50(4):87-104. DOI 10.1134/S0301179819040039. Russian.
8. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2014. 592 с. / Danilov AB, Danilov AIB. Upravlenie bol'yu. Biopsikhosotsial'nyy podkhod. Moscow: AMM PRESS; 2014. Russian.
9. Долгова И.Н., Алиева Х.Л., Белоусова М.А., Герашенко А.А. Современные патогенетические механизмы вертеброгенной патологии // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 4-1. С. 12–15 / Dolgova IN, Alieva KhL, Belousova MA, Gerashchenko AA. Sovremennye patogeneticheskie mekhanizmy vertebrogennoy patologii [Modern pathogenetic mechanisms of vertebrogenous pathology]. Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik. 2018;4-1:12-5. Russian.
10. Ерхова Л.Н., Жаднов В.А. Взаимосвязь нейрофизиологических характеристик пациентов с поясничным вертеброгенным хроническим болевым синдромом // Российский медицинский журнал боли. 2015. № 1(46). С. 60–63 / Erkhova LN, Zhadnov VA. Vzaimosvyaz neyrofiziolozhicheskikh kharakteristik patsientov s poyasnichnym vertebrogennym khronicheskim bolevym sindromom // Rossiyskiy mediko-

биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. Т.23, № 3. С. 88–93 / Erkhova LN, Zhadnov VA. Vzaimosvyaz' neyrofiziologicheskikh kharakteristik patsientov s poynasichnym vertebrogennym khronicheskim boleвым sindromom [Correlation of neurophysiological characteristics of patients with lumbar vertebral chronic pain syndrome]. Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova. 2015;23(3):88-93. Russian.

11. Лукина Е. В., Колесов В. Н. Тактика ведения больных с грыжами межпозвонковых дисков // Вестник восстановительной медицины. 2016. № 2(72). С. 59–61 / Lukina EV, Kolesov VN. Taktika vedeniya bol'nykh s gryzhami mezhpozvonochnykh diskov [Tactics of management of patients with hernias of intervertebral disks]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2016;2(72):59-61. Russian.

12. Мокрова А.В. Применение метода искусственных нейронных сетей в оценке механизмов вертеброгенного поясничного хронического болевого синдрома // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015. № 3. С. 78–81 / Mokrova AV. Primenenie metoda iskusstvennykh neyronnykh setey v otsenke mekhanizmov vertebrogennogo poynasichnogo khronicheskogo boleвого sindroma [Application of the method of the artificial neuronal rete in valuation of the mechanisms vertebrogenic lumbar chronic pain]. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2015;3:78-81. Russian.

13. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Роль дисфункционального механизма в формировании хронических болевых синдромов пояснично-крестцовой локализации // Российский журнал боли. 2012. № 1(34). С. 54–55 / Podchufarova EV, Yakhno NN. Rol' disfunktsional'nogo mekhanizma v formirovani'i khronicheskikh bolevykh sindromov poynasichno-kresttsovoy lokalizatsii [Role of dysfunctional mechanism in the formation of chronic pain syndromes of lumbosacral localisation]. Rossiyskiy zhurnal boli. 2012;1(34):54-5. Russian.

14. Попова Е.В. Экспертная система диагностики вертеброгенных поясничных болей // Известия ТРТУ. 2004. № 2(37). С. 126–127 / Popova EV. Ekspertnaya sistema diagnostiki vertebrogennykh poynasichnykh boleiy [Expert system for the diagnosis of vertebrogenic lumbar pain]. Izvestiya TRTU. 2004;2(37):126-7. Russian.

15. Савостин А.П., Драко В.С., Макаренко О.В., Усова Н.Н. Особенности невропатического компонента хронической боли при вертеброгенной патологии // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2018. № S. С. 120–121 / Savostin AP, Drako VS, Makarenko OV, Usova N. N. Osobennosti nevropaticheskogo komponenta khronicheskoy boli pri vertebrogennoy patologii [Features of neuropathic component of chronic pain in vertebrogenic pathology]. Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa. 2018;S:120-1. Russian.

16. Сорокина Н.Д., Перцов С.С., Селицкий Г.В. Физиологические основы терапии скелетно-мышечного болевого синдрома нефармакологическими методами // Российский журнал боли. 2023. Т. 21, № 4. С. 49–55. DOI 10.17116/pain20232104149 / Sorokina ND, Pertsov SS, Selitskiy GV. Fiziologicheskie osnovy terapii skeletonmyshechnogo boleвого sindroma nefarmakologicheskimi metodami [Physiological aspects of non-pharmacological treatment of musculoskeletal pain syndrome]. Rossiyskiy zhurnal boli. 2023;21(4):49-55. DOI: 10.17116/pain20232104149. Russian.

17. Трицветова Е.Л. Невропатическая боль: диагностика, выбор медикаментозной терапии и тактика врача общей практики // Медицинские новости. 2020. № 3(306). С. 40–44 / Trisvetova EL. Nevropaticheskaya bol': diagnostika, vybor medikamentoznoy terapii i taktika vracha obshchey praktiki [Neuropathic pain: diagnosis, choice of drug therapy and tactics of a general practitioner]. Meditsinskie novosti. 2020;3(306):40-4. Russian.

18. Хадарцев А.А., Агасаров Л.Г. Немедикаментозное лечение дорсопатий (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-5. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf> (дата обращения 06.02.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602 / Khadartsev AA, Agasarov LG. Nemedikamentoznoe lechenie dorsopatij (obzor literatury) [Non-medical treatment of dorsopathies (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2020 [cited 2020 Feb 06];1 [about 18 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-5.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16602.

19. Янышева Г.Г., Матвеев С.В., Якупов Р.А. Применение нейрофизиологических тестов в комплексной диагностике миофасциального болевого синдрома у спортсменов // Дневник казанской медицинской школы. 2017. № 1(15). С. 11–15 / Yanyшева GG, Matveev SV, Yakupov RA. Primenenie neyrofiziologicheskikh testov v kompleksnoy diagnostike miofatsial'nogo boleвого sindroma u sportsmenov [The use of neurophysiological tests in integrated diagnostics of the myofascial pain syndrome in athletes]. Dnevnik kazanskoй meditsinskoй shkoly. 2017;1(15):11-5. Russian.

20. Clark R.B.A., Weber R.P., Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review // J Gen Intern Med. 2020. Vol. 35, № 3. P. 855–864. DOI: 10.1007/s11606-019-05476-8 / Clark RBA, Weber RP, Kahwati L. Surgical Management of Lumbar Radiculopathy: a Systematic Review. J Gen Intern Med, 2020;35(3):855-64. DOI: 10.1007/s11606-019-05476-8.

21. Garland E.L. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways // Prim Care. 2012. Vol. 39, N3. P. 561–571. DOI: 10.1016/j.pop.2012.06.013 / Garland EL. Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. Prim Care. 2012;39(3):561-71. DOI: 10.1016/j.pop.2012.06.013.

22. Kreiner D.S., Hwang S.W., Easa J.E., Resnick D.K. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy // The spine journal: official journal of the North American Spine Society. 2014. Vol. 14, № 1. P. 180–191. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.08.003 / Kreiner DS, Hwang SW, Easa JE, Resnick DK. An evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy. The spine journal: official journal of the North American Spine Society. 2014;14(1):180-91. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.08.003.

23. Osterman H., Seitsalo S., Karpainen J., Malmivaara A. Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation: a randomized controlled trial with 2 years of follow-up // Spine. 2006. Vol. 31, № 21. P. 2409–2414 / Osterman H, Seitsalo S, Karpainen J, Malmivaara A. Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation: a randomized controlled trial with 2 years of follow-up. Spine. 2006;31(21):2409-14.

24. Weinstein J.N., Tosteson T.D., Lurie J.D., Tosteson T.D. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial // JAMA. 2006. Vol. 296, № 20. P. 2441–2450 / Weinstein JN, Tosteson TD, Lurie JD, Tosteson TD. Surgical vs nonoperative treatment for lumbar disk herniation: the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT): a randomized trial. JAMA. 2006;296(20):2441-50.

25. Wiech K., Ploner M., Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception // Trends Cogn Sci. 2008. Vol. 12, N8. P. 306–313. DOI: 10.1016/j.tics.2008.05.005 / Wiech K, Ploner M, Tracey I. Neurocognitive aspects of pain perception // Trends Cogn Sci. 2008;12(8):306-13. DOI: 10.1016/j.tics.2008.05.005.

Библиографическая ссылка:

Баринаева И.А., Зорин Р.А., Жаднов В.А., Леонов Г.А., Буршинов А.О. Клинико-нейрофизиологические предикторы эффективности консервативного и хирургического лечения пояснично-крестцовых радикулопатий // Вестник новых медицинских технологий. 2024. № 2. С. 62–67. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-62-67. EDN NIQQQM.

Bibliographic reference:

Barinova IA, Zorin RA, Zhadnov VA, Leonov GA, Burshinov AO. Kliniko-neyrofiziologicheskie prediktory effektivnosti konservativnogo i khirurgicheskogo lecheniya poynasichno-kresttsovykh radikulopatij [Clinical and neurophysiological predictors of effectiveness of conservative and surgical treatment of lumbo-sacral radiculopathy]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:62-67. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-62-67. EDN NIQQQM. Russian.

УДК: 617.741-004.1 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-68-71 EDN PREDQO



ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ПОСЛЕ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ

М.А. КОВАЛЕВСКАЯ, В.Л. КОКОРЕВ, Л.А. ФИЛИНА, Ю.В. ВЛАДИМИРОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия

Аннотация Актуальность. Хирургическое лечение катаракты сопровождается определенным риском развития кистозного макулярного отека сетчатки, впервые описанным еще в 1953 году *S.Irvine*, в эпоху расцвета интракапсулярной экстракции катаракты (синдром Ирвина-Гасса), последствиями которого является снижение или даже полная потеря центрального зрения. Известно, что кистозный макулярный отек может стать следствием повышенной хирургической нагрузки на глазное яблоко, однако может развиваться и в результате сопутствующей патологии, например, сахарного диабета 2 типа. Поэтому важно определить вектор лечения кистозного макулярного отека в ранние сроки его возникновения. Это позволит оценить ситуацию и при необходимости своевременно назначить адекватное лечение. **Цель исследования** – определить эффективность лечения кистозного макулярного отека у пациентов с имеющейся сопутствующей глазной патологией, возникшего после фактоэмульсификации катаракты. **Материалы и методы исследования.** Исследование было проведено в течении 3-х лет на клинической базе медицинского центра «Современная офтальмология». Под наблюдением находилось 4608 пациентов, оперированных по поводу катаракты, среди них были 1634 мужчины и 2974 женщины. Средний возрастной ценз наблюдаемых составил примерно 72,9+/-2 года. Все пациенты подлежали оперативному лечению катаракты путем операции фактоэмульсификации на фактоэмульсификаторе *Stellaris PS*. Были исследованы пациенты со стойким кистозным макулярным отеком, который мог компенсироваться только интравитреальным введением препарата-ингибитора фактора роста сосудов. **Результаты и их обсуждение.** Путём наблюдения установлено, что у некоторых пациентов в различные сроки после проведенной операции фактоэмульсификации катаракты наблюдалось развитие макулярного отека, который был зафиксирован на томографе *SOCT Copernicus+*. У 23 пациентов начальные сроки развития кистозного макулярного отека были зарегистрированы непосредственно после операции. 15 случаев отека сетчатки были зарегистрированы в период до 2-х месяцев после операции. От 6 месяцев до 1 года достоверно зафиксировано 3 случая кистозного макулярного отека. У всех пациентов после года имелась сопутствующая патология. У одного пациента отек сетчатки сформировался более, чем через 2 года после операции, на фоне длительного применения препаратов – простагландинов. Данные случаи (5) с хирургическим вмешательством не связаны. **Заключение.** Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность лечения послеоперационного кистозного макулярного отека, развившегося в период до 2-х месяцев после операции по сравнению с отеками развившимися после 6-ти месяцев.

Ключевые слова: катаракта, фактоэмульсификация, кистозный макулярный отек, осложнения.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF MACULAR OEDEMA TREATMENT AFTER PHACOEMULSIFICATION

М.А. KOVALEVSKAYA, V.L. KOKOREV, L.A. FILINA, Yu.V. VLADIMIROVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Voronezh State Medical University named after
N.N. Burdenko” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 10 Studencheskaya str., Voronezh, 394036

Abstract. Relevance. Surgical treatment of cataract is accompanied by a certain risk of development of *cystoid macular edema of the retina* (CME), first described back in 1953 by *S.Irvine*, in the era of flourishing of intracapsular cataract extraction (Irvine-Gass syndrome), whose consequences are reduction or even complete loss of central vision. It is known that cystoid macular oedema may result from increased surgical load on the eyeball, but it can also develop as a result of concomitant pathology, such as type 2 diabetes mellitus. Therefore, it is important to determine the vector of treatment for cystoid macular oedema in the early period of its occurrence. This will allow us to assess the situation and, if necessary, to prescribe adequate treatment in time. **Purpose** of the study was to determine the effectiveness of treatment of cystoid macular edema in patients with concomitant ocular pathology after cataract phacoemulsification. **Materials and methods of the study.** The study was being carried out for 3 years on the clinical basis of the “Modern Ophthalmology” medical center. There were 4608 patients operated on cataract, among them there were 1634 men and 2974 women. The mean age of the observed patients was approximately 72.9+/-2 years. All patients were subjected to cataract surgical treatment by phacoemulsification surgery on *Stellaris PS* phacoemulsifier. Patients with persistent cystoid macular edema that could be compensated only by intravitreal injection of vascular growth factor inhibitor drug were examined. **Results and their discussion.** It was found out by observation that some patients had macular oedema development at different terms after cataract phacoemulsification surgery, which was recorded on *SOCT Copernicus+* tomograph. In 23 patients, the initial timing of cystoid macular oedema development was recorded immediately after surgery. 15 cases of retinal oedema were recorded up to 2 months after the surgery. From 6 months to 1 year, 3 cases of cystoid macular oedema were reliably recorded. All patients had concomitant pathology after one year. In one patient retinal oedema was formed more than 2 years after the operation against the background of long-term use of prostaglandin drugs. These 5 cases were not related to the surgical intervention. **Conclusion.** The conducted study demonstrates high efficiency of treatment of postoperative cystoid macular oedema that developed in the period up to 2 months after the operation in comparison with oedema that developed after 6 months.

Keywords: cataract, phacoemulsification, cystoid macular oedema, complications.

Актуальность. Высокие технологии в хирургии катаракты практически минимизируют риски возможных осложнений, однако в настоящее время проблемой такого лечения остаётся развивающийся кистозный макулярный отёк. *Кистозный макулярный отёк* (КМО) был впервые выявлен и описан в 1953 году *S.Irvine*. Тогда широко применялась техника интракапсулярной экстракции катаракты. Сейчас, в эпоху современных технологий, предпочтение отдаётся экстракапсулярной технике удаления мутного хрусталика и вероятность развития кистозного макулярного отёка однозначно снизилась, с 11% при интракапсулярной экстракции катаракты [6,8] до 1-2% при факоэмульсификации [1,2,11,12]. Начало формирования послеоперационного кистозного макулярного отёка приходится на первые 4–6 недель с момента операции, однако, иногда это возможно и в отдаленные сроки, через год и более [3,5,9,10,14]. Игнорирование лечения данного осложнения, недостаточно полное офтальмологическое обследование пациентов, неизбежно приводит к стойкому снижению или даже потере центрального зрения. Именно поэтому при наличии специфических жалоб такого характера необходимо сразу же направить пациента на обследование с использованием оптической когерентной томографии сетчатки, чтобы своевременно оценить масштаб имеющейся проблемы и вовремя назначить лечение. Современные диагностические возможности дают ясную картину понимания того, что транзиторное увеличение толщины сетчатки непосредственно после факоэмульсификации возникает в 41% исследуемых случаев [13], однако, это явление функционально малозначимо, так как по прошествии трех месяцев после операции, толщина сетчатки приходит в норму [7]. О достоверности развития КМО можно говорить, когда утолщение сетчатки превышает 40% от исходной толщины; важно так же учитывать сопутствующую патологию у пациентов. Необходимо помнить, что наличие у пациентов таких сопутствующих патологий, как: эпиретинальная мембрана, *возрастная макулярная дегенерация* (ВМД), сахарный диабет, существенно увеличивают вероятность развития кистозного макулярного отёка в послеоперационном периоде [4]. В настоящее время весьма повышен интерес к проведению альтернативных методик факоэмульсификации катаракты – такой, например, является техника первичного заднего капсулорексиса прозрачной капсулы хрусталика. Подобная стратегия во время оперативного лечения катаракты, снижает риск развития вторичной катаракты. Нужно отметить, что возраст пациентов, страдающих катарактой, за последние десятилетия становится все моложе, а также увеличивается количество пациентов, выполняющих факоэмульсификацию с коррекционной целью при аметропии и астигматизме высоких степеней. Тем не менее, как и при любом оперативном вмешательстве, вероятность

развития интра- и послеоперационных осложнений всегда вероятна.

Цель исследования – определить эффективность лечения кистозного макулярного отёка у пациентов с имеющейся сопутствующей глазной патологией, возникшего после факоэмульсификации катаракты.

Материалы и методы исследования. Анализируемый период исследования составил 3 года. Данные исследования взяты из клинической практики медицинского центра «Современная офтальмология». Наблюдалось 4608 пациентов, всем больным было проведено оперативное лечение катаракты путем выполнения факоэмульсификации на аппарате *Stellaris PS*, группы пациентов: 1636 мужчины и 2972 женщины. Средний возраст прооперированных пациентов 72,9+/-2 года.

Транзиторные отеки сетчатки, которые давали положительную динамику при инстилляции глазных капель с содержанием *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС), в выборку не входили. Были исследованы пациенты со стойким кистозным макулярным отёком, который мог компенсироваться только интравитреальным введением препарата-ингибитора фактора роста сосудов. В 28-ми случаях наблюдений за весь период исследования, пациентам были выполнены интравитреальные инъекции. Пяти пациентам была проведена факоэмульсификация с уже имеющимися начальными признаками кистозного макулярного отёка, который имел тенденцию к увеличению после вмешательства. В 3-х случаях у пациентов была диагностирована возрастная макулярная дегенерация сетчатки, в одном – *диабетический макулярный отёк* в сочетании с *эпиретинальной мембраной* (ЭРМ) и один случай был представлен классической эпиретинальной мембраной.

Результаты и их обсуждение. Анализируя наши наблюдения, мы выявили у части пациентов в различные сроки после факоэмульсификации катаракты развитие макулярного отека. Диагностика макулярного отека в послеоперационном периоде проводилась на томографе *SOCT Copernicus+*. В 23-х случаях КМО возник непосредственно после операции. У 15 пациентов наблюдался отек сетчатки в первые 2 месяца после операции. 3 случая кистозного макулярного отёка наблюдались в период от 6 месяцев до 1 года после операции. Еще 5 случаев КМО спустя год после проведенной операции. Из сопутствующих заболеваний – трое пациентов имели сахарный диабет 2-го типа, одного пациента мы наблюдали с возрастной макулярной дегенерацией сетчатки. Через 2 года после операции отек сетчатки сформировался у 1 пациента, на фоне применения препаратов простагландинового ряда. Последние пять случаев, описанные нами, с хирургическим вмешательством не были связаны.

Нами проведен анализ наблюдения 18 пациентов с послеоперационным кистозным макулярным

отёком, зарегистрированным в промежутке от семи суток до одного года по прошествии операции.

В табл. 1 представлены случаи КМО, возникшие после операции с учетом сопутствующей патологии и сроков их выявления.

Таблица 1

Распределение случаев кистозного отека сетчатки на фоне сопутствующих заболеваний

Временные промежутки возникновения	Наличие эпилептической мембраны	Наличие сахарного диабета	Отсутствие сопутствующих заболеваний	Всего
До 2 месяцев	2	3	10	15
От 6 до 12 месяцев	2	-	1	3
Всего	4	3	11	18

Анализ имеющихся патологий выявил, что в 3 случаях имел место сахарного диабета II типа. У 4-х исследуемых пациентов при *оптическом когерентном* (ОКТ) исследовании были выявлены эпилептические мембраны. У 11 пациентов не было сопутствующей патологии. Группа пациентов, включающая в себя респондентов с ранним развитием отёка (до 2-х месяцев – 15 человек) в 33,3% случаях показала наличие сопутствующей патологии (диабет 3 и эпилептической мембраны). У пациентов с кистозного макулярного отёка, который был зарегистрирован после 6 месяцев, сопутствующая патология наблюдалась в 66,6% случаев (2 эпилептические мембраны). Стоит так же отметить, что при отсутствии сопутствующей патологии в 10 из случаев из 11 (91%) отек сетчатки возникал в ранние сроки после операции (до 2 месяцев).

Сравнивая распространенность КМО по половому признаку, нельзя говорить о каком-либо преобладании, так как это не несёт статистической достоверности, однако стоит заметить, что наибольшее количество случаев кистозного макулярного отёка зарегистрировано у мужчин. Сравнительные данные по полу представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика встречаемости кистозного макулярного отёка по полу

Группа	Катаракта		Кистозный макулярный отек		P
	n	%	N	%	
Мужчины	1634	35,5	11	0,67	-
Женщины	2974	64,5	7	0,23	-

Динамику изменений КМО на фоне проводимого лечения мы отслеживали учитывая данные исследования – оптическая когерентная томография. В случае отсутствия сопутствующей патологии (одиннадцать случаев) выполнено только интраокулярное

введение препаратов, которые блокируют фактор внутрисосудистого роста (*интравитреальное введение люцентиса* – ИВВЛ). При выявлении эпилептических мембран в 3-х случаях из 4-х в помимо инъекций была проведена задняя субтотальная витреоректомия с хорошим функциональным результатом. Один из пациентов отказался от оперативной манипуляции. Из 3-х пациентов с СД одному также к инъекциям сделали задняя субтотальная витреоректомия с положительной тенденцией.

Анализ выполненных инъекций, необходимых для достижения эффективного снижения кистозного макулярного отека (рис.).

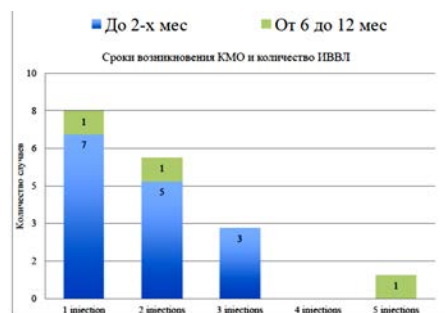


Рис. Сроки возникновения КМО и количество ИВВЛ

После введения от одной до трех инъекций (всего 26 инъекций) у 15 пациентов отмечалась отрицательная динамика отека сетчатки, сформировавшегося до 2-х месяцев. В семи случаях (47%) эффект достигался после первой инъекции, у пяти пациентов (33%) – после двух введений, а трем пациентам (20%) потребовалось трехкратное введение препарата. Чтобы компенсировать отек в течение 6-12 месяцев (3 случая), потребовалось от 1 до 5 инъекций. Наш анализ говорит о том, что для компенсации и раннего регресса кистозного макулярного отека сетчатки в 80% случаев достаточно от одной до двух инъекций. В каждом индивидуальном случае, чем раньше развивается отек сетчатки, тем меньшее количество инъекций необходимо для его регресса КМО. Среднее количество интравитреальных введений, необходимых для компенсации кистозного макулярного отека, возрастает с увеличением сроков развития отека.

Таблица 3

Схема интравитреальных инъекций для компенсации КМО с учетом сроков его развития

Сроки возникновения	Количество случаев	Количество ИВВЛ	Среднее значение количества ИВВЛ
До 2-х месяцев	15	26	1,73
От 6 до 12 месяцев	3	8	2,67

У пациентов с развитием КМО в ранние сроки (до 2-х месяцев) требуется меньшее количество введений препарата на один случай (1,73 инъекции против 2,67).

По результатам наших исследований необходимо сделать вывод, что эффективность лечения кистозного макулярного отека при хирургическом вмешательстве (до 2-х месяцев) выше, чем у пациентов с отеком, возникшим позднее. Функциональные результаты были получены сравнением остроты зрения с коррекцией до начала терапии и после ее завершения.

По данным, представленным в табл. 4, можно заметить улучшение остроты зрения у пациентов с ранним развитием кистозного макулярного отека до 2-х месяцев после операции.

Таблица 4

Оценка функционального результата лечения кистозного макулярного отека

Срок возникновения КМО	До лечения	После лечения	Достоверность
До 2-х мес.	0,41±0,06	0,69±0,09	p<0,05
От 6 до 12 мес.	0,20±0,06	0,30±0,12	-

Выводы. Итак, проведенное нами исследование показывает высокую эффективность терапии послеоперационного КМО, резвившегося в промежутке до 2-х месяцев после оперативного лечения по сравнению с отеками, образовавшимися в более поздние сроки - после шести месяцев.

Для эффективной терапии КМО на ранних сроках, необходимо меньшее количество инъекций препарата ингибирующего фактор внутрисосудистого роста (1,73 против 2,67).

Улучшение остроты зрения с полной коррекцией у данных пациентов, статистически достоверно выше, чем у больных с более поздним началом развития КМО после операции.

Литература / References

1. Астахов С.Ю., Гобеджишвили М.В. Послеоперационный макулярный отек, синдром Ирвина-Гасса // Клиническая офтальмология. 2010. Т. 11, № 1. С. 5–8 / Astakhov SYu, Gobedzhishvili MV. Posleoperatsionnyy makulyarnyy otek, sindrom Irvina-Gassa [Postoperative macular edema, Irwin-Gass syndrome]. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2010;11(1):5-8. Russian.
2. Гобеджишвили М.В., Астахов С.Ю., Куглеев А.А. Макулярный отек при псевдофакии // Офтальмол. Ведомости. 2011. №4 / Gobedzhishvili MV, Astakhov SYu, Kugleev AA. Makulyarnyy otek pri psevdofakii [Macular edema in pseudophakia]. Oftal'mol. Vedomosti. 2011;4. Russian.
3. Елисеева Э.Г., Малахова А.А., Грязнова Н.Н. Синдром послеоперационной макулопатии Irvine-Gass // Вестн. Офтальмологии. 1983. №1. С. 35–38 / Eliseeva EG, Malakhova AA, Gryaznova NN. Sindrom posleoperatsionnoy makulopatii Irvine-Gass [Irvine-Gass postoperative maculopathy syndrome]. Vestn. Oftal'mologii. 1983;1:35-8. Russian.

4. Кокорев В.Л. Анализ факторов риска развития макулярного отека после факоэмульсификации катаракты // Офтальмология. 2019. Т. 16, №2. С. 185–191 / Kokorev VL. Analiz faktorov riska razvitiya makulyarnogo oteka posle fakoemul'sifikatsii katarakty [Analysis of risk factors for macular edemulsification after cataract phacoemulsification]. Of-tal'mologiya. 2019;16(2):185-91. Russian.

5. Родин А.С. Новые клинические возможности метода оптической когерентной томографии. Ранняя диагностика патологии макулы у пациентов с высокой остротой зрения // Офтальмология. 2004. Т. 1, № 4. С. 24–28 / Rodin AS. Novye klinicheskie vozmozhnosti metoda opticheskoy kogerentnoy tomografii. Rannaya diagnostika patologii makuly u patsientov s vysokoy ostrotoy zreniya [New clinical capabilities of the optical coherence tomography method. Early diagnosis of mac-ular pathology in patients with high visual acuity]. Oftal'mologiya. 2004;1(4):24-8. Russian.

6. Acute vitreomacular traction syndrome after uneventful phacoemulsification / Yaman A., Karahan E., Arikan G. [et al.] // Ann. Ophthalmol. 2008. Vol. 40. P. 15–18 / Yaman A, Karahan E, Arikan G, et al. Acute vitreomacular traction syndrome after uneventful phacoemulsification. Ann. Ophthalmol. 2008;40:15-8.

7. Biro Z., Balla Z., Kovach B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implant // Eye. 2006. DOI: 10.1038/sj.eye.6702460 / Biro Z, Balla Z, Kovach B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implant. Eye. 2006. DOI: 10.1038/sj.eye.6702460.

8. Cystoid macular edema of pseudophakic patients (retrospective study with 300 pseudophakic patients) / Lebraud P., Adenis J.P., Franco J.L. [et al.] // Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. 1987. Vol. 87, N12. P. 1437–1439 / Lebraud P, Adenis JP, Franco JL, et al. Cystoid macular edema of pseudophakic patients (retrospective study with 300 pseudophakic patients). Bull. Soc. Ophthalmol. Fr. 1987;87(12):1437-9.

9. Gehring J.R. Macular edema following cataract extraction // Arch. Ophthalmol. 1968. Vol. 80. P. 626–631. DOI: 10.1001/archophth.1968.00980050628009 / Gehring JR. Macular edema following cataract extraction. Arch. Ophthalmol. 1968;80:626-31. DOI: 10.1001/archophth.1968.00980050628009.

10. Irvine S.R. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery // Am. J. Ophthalmol. 1953. Vol. 36. P. 599–619. DOI: 10.1016/0002-9394(53)90302-x / Irvine SR. A newly defined vitreous syndrome following cataract surgery. Am. J. Ophthalmol. 1953;36:599-619. DOI: 10.1016/0002-9394(53)90302-x.

11. Jaffe N.S. Thirty years of intraocular lens implantation: The way it was and the way it is // Journal of Cataract and Refractive Surgery. 1999. Vol. 25, №4. P. 455–459. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)80028-5 / Jaffe NS. Thirty years of intraocular lens implantation: The way it was and the way it is. Journal of Cataract and Refractive Surgery. 1999;25(4):455-9. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)80028-5.

12. Lobo C.L., Faria P.M., Soares M.A., Bernardes R.C., Cunda – Vaz J.G. Macular alterations after small– incision cataract surgery // J. Cataract Refract. Surg. 2004. Vol. 30. P. 752–760. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00582-0 / Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunda – Vaz JG. Macular alterations after small– incision cataract surgery. J. Cataract Refract. Surg. 2004;30:752-60. DOI: 10.1016/S0886-3350(03)00582-0.

13. Ray S., D'Amico D.J. Pseudophakic cystoid macular edema // Semin. Ophthalmol. 2002. Vol. 17. P. 167–180 / Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. Semin. Ophthalmol. 2002;17:167-80.

Библиографическая ссылка:

Ковалевская М.А., Кокорев В.Л., Филина Л.А., Владимиров Ю.В. Оценка эффективности лечения макулярного отека после факоэмульсификации // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 68–71. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-68-71. EDN PREDQO.

Bibliographic reference:

Kovalevskaya MA, Kokorev VL, Filina LA, VLADIMIROVA YuV. Otsenka effektivnosti lecheniya makulyarnogo oteka posle fakoemul'sifikatsii [Evaluation of the effectiveness of macular oedema treatment after phacoemulsification]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:68-71. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-68-71. EDN PREDQO. Russian.

Раздел II

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Section II

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

УДК: 616.936.1-036.11-07 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-72-77 EDN KAOXTN



АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАЦИЕНТА С ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

О.А. ЛЕВАШОВА*, Ф.Ш. ЕНИКЕЕВА**, К.В. ЧЕРНОВА**, Т.А. ДРУЖИНИНА*, И.В. БРАЕВА**, Ю.А. КАВТАСЬЕВА**, Т.А. БУКИНА**, Н.И. МИКУЛЯК***

*Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Стасова, д. 8А, г. Пенза, 440060, Россия

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенский областной клинический центр специализированных видов медицинской помощи», ул. Куйбышева / Красная, д. 33а/23, г. Пенза, 440052, Россия

***Пензенский государственный университет, Медицинский институт, ул. Лермонтова, д. 3, г. Пенза 440026, Россия

Аннотация. Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, относится к наиболее патогенным и охватывает наибольшую часть всех случаев заболевания, встречаясь главным образом в жарких и влажных регионах. Мировая тенденция к глобализации, миграция населения из эндемичных стран, а также развивающаяся туристическая деятельность будут способствовать выявлению случаев малярии в неэндемичных районах. Оценка лабораторных показателей при этой инфекции позволит проводить ранние и эффективные терапевтические вмешательства для предотвращения серьезных осложнений. **Цель работы** – анализ динамики лабораторных показателей пациента с тропической малярией тяжелого течения, осложненной синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. **Материалы и методы исследования.** Лабораторное исследование включало определение уровня паразитемии, а также гематологических, коагулологических и биохимических параметров. **Результаты и их обсуждение.** Анализ динамики лабораторных показателей пациента с тропической малярией тяжелого течения в острой стадии заболевания показал анемический синдром, лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению. Изменения биохимических параметров характеризовались гипопроотеинемией и гипоальбуминемией, а также повышением уровня билирубина и креатинина. Изменение показателей коагуляционного гемостаза пациента было свойственно для гиперкоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. **Заключение.** Тропическая малярия является наиболее тяжелой и распространенной формой заболевания с высокой летальностью, сопровождающаяся выраженными метаболическими изменениями: развитием анемического синдрома, в некоторых случаях лейкопенией и тромбоцитопенией, нарушением работы выделительной системы, а также тромбгеморрагическим синдромом. Ранняя диагностика инфекции, понимание патофизиологических механизмов ее развития, правильная интерпретация лабораторных показателей будут способствовать улучшению диагностики и своевременному началу патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: малярия, *Plasmodium falciparum*, лабораторные исследования.

ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF LABORATORY PARAMETERS IN A PATIENT WITH SEVERE TROPICAL MALARIA

O.A. LEVASHOVA*, F.SH. ENIKEEVA**, K.V. CHERNOVA**, T.A. DRUZHININA*, I.V. BRAEVA**, YU.A. KAVTASYEVA**, T.A. BUKINA**, N.I. MIKULYAK***

*Penza Institute of Advanced Medical Studies – branch of the Federal State Government-financed Educational Establishment of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Life-long Professional Learning” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 8A Stasova str., Penza, 440060, Russia

**State Budgetary Institution of Healthcare “Penza Regional Clinical Center for Specialized Types of Medical Care”, 33a/23 Kuibysheva/Krasnaya street, Penza, 440052, Russia

***Penza State University, Medical Institute, 3 Lermontova str., Penza, 440026, Russia

Abstract. Malaria caused by *Plasmodium falciparum* is among the most pathogenic and covers the largest proportion of all cases, occurring mainly in hot and humid regions. The worldwide trend towards globalization, migration of populations from endemic countries, and burgeoning tourism activities will facilitate the detection of malaria cases in non-endemic areas. Evaluation of laboratory parameters in this infection will allow early and effective therapeutic interventions to prevent serious complications. **Purpose of the**

work is to analyze the dynamics of laboratory parameters in a patient with severe tropical malaria complicated by disseminated intravascular coagulation syndrome. **Materials and methods.** Laboratory study included determination of parasitemia level, hematologic, coagulologic and biochemical parameters. **Results and their discussion.** Analysis of the laboratory parameters dynamics in a patient with severe tropical malaria in the acute stage of the disease showed anemic syndrome, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia. Changes in biochemical parameters were characterized by hypoproteinemia and hypoalbuminemia, as well as increased levels of bilirubin and creatinine. Changes in the patient's coagulation hemostasis parameters were characteristic of the hypercoagulative phase of disseminated intravascular coagulation syndrome. **Conclusion.** Tropical malaria is the most severe and widespread form of the disease with high lethality, accompanied by pronounced metabolic changes: development of anemic syndrome, in some cases leukopenia and thrombocytopenia, disorder of the excretory system, as well as thrombohemorrhagic syndrome. Early diagnosis of infection, understanding the pathophysiological mechanisms of its development, correct interpretation of laboratory values will contribute to improved diagnosis and timely start of pathogenetically based therapy.

Keywords: malaria, *Plasmodium falciparum*, laboratory tests.

Введение. Малярия – трансмиссивное инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным простейшим паразитом рода *Plasmodium*, передается при укусе самки комара *Anopheles spp.*, слюна которого содержит плазмодий. Несмотря на принимаемые профилактические меры, Всемирная организация здравоохранения сообщила о примерно 247 миллионах случаев и 619 тысячах смертей только в 2022 году. Малярию человека вызывают пять видов *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* и *P. knowlesi*. Инфекция ежегодно приводит к 1,1-2,7 миллионам смертей в результате тяжелой формы заболевания, при этом *P. falciparum* является причиной большинства смертей от малярии. Этот вид относится к наиболее патогенным и охватывает 85% всех случаев, встречаясь главным образом в жарких и влажных регионах. Мировая тенденция к глобализации, миграция населения из эндемичных стран, а также развивающаяся туристическая деятельность будут способствовать выявлению случаев малярии в неэндемичных районах.

Адекватная оценка лабораторных показателей при малярии позволит проводить ранние и эффективные терапевтические вмешательства для предотвращения серьезных осложнений.

Цель исследования – оценить динамику лабораторных показателей у пациента с тропической малярией тяжелого течения.

Материалы и методы исследования. Лабораторное исследование включало определение гематологических параметров на анализаторе *Systex XS-800i*, биохимические показатели были получены при помощи анализатора *Cobas 6000 501 modul*, для выявления коагулологических нарушений применяли автоматический анализатор *Destiny Plus*. Микроскопия препаратов осуществлялась с использованием микроскопа *Leica DM 2000*.

Клинико-лабораторное наблюдение. Пациент, в возрасте 27 лет, доставлен 27.09.2018 г. в ГБУЗ «Пензенский областной клинический центр СВМП». Жалобы при поступлении: на повышение температуры тела до 40 °С, выраженную слабость, головную боль, озноб, жар, боль в животе.

Эпидемиологический анамнез: Приехал из Гвинеи в г. Пенза 17.09.2018 г. Перенесенные заболевания: ОРВИ, малярии я в 2013 году (лечился в Гвинее).

Анамнез заболевания: Болен с 21 сентября, когда стал отмечать повышение температуры тела до 40° С. 27.09.2018 г. обратился в поликлинику. При микроскопии крови в толстой капле обнаружены малярийные плазмодии.

Данные объективного осмотра: Рост 181 см. Вес – 78 кг. ИМТ – 21 кг/м². При поступлении состояние больного тяжелое. Температура тела: 38,4° С. Вялый, слабый, позывы на рвоту. Сознание ясное. Менингеальных знаков на момент осмотра нет. Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет. Склеры глаз инъекцированы, субиктеричные. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. Зев чистый. Дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 82 в мин. Пульс – 82 в мин. АД 115/70 мм рт. ст. Язык обложен налетом, умеренно влажный. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастральной области. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень+ 2 см из-под края реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, диурез достаточный, моча насыщенного темного цвета. Находился в ОРИТ с 27.09.18 по 1.10.18 г., затем был переведен в отделение.

Таблица 1

Мониторинг паразитемии в мазках крови пациента с малярией *P. falciparum*

Дата получения биоматериала	Время забора крови	Количество лейкоцитов ·10 ⁹ /л	Паразитемия на 200 лейкоцитов	Паразитемия в 1 мкл крови*
27.09.18	18.30	1,7	3040	25840
27.09.18	20.30	1,7	5820	49470
28.09.18	02.30	1,7	6724	57154
28.09.18	05.30	2,4	5944	71328
28.09.18	09.45	2,18	14670	159903
28.09.18	15.40	2,6	12700	165100
28.09.18	23.30	4,2	1112	23352
29.09.18	02.20	5,2	636	16536
29.09.18	11.40	5,5	88	2420
30.09.18	06.00	5,8	5	145
01.10.18	06.00	8,2	не обнаружено	не обнаружено
02.10.18	08.00	8,0	не обнаружено	не обнаружено
03.10.18	08.00	7,9	не обнаружено	не обнаружено

Результаты и их обсуждение. Диагностика малярии осуществляется на основании клинико-

эпидемиологических данных и подтверждается лабораторно, прежде всего, обнаружением в крови малярийных плазмодиев [2]. При тропической малярии исследование препаратов крови должно проводиться ежедневно весь период лечения, до получения трех отрицательных результатов

В табл. 1 отражен мониторинг уровня малярийных плазмодиев у обследованного пациента.

В табл. 2 и 3 представлена динамика лабораторных данных, отражающих гематологические и биохимические показатели.

Таблица 2

Динамика гематологических параметров пациента с малярией *P. falciparum*

Дата получения биоматериала	Hb, г/л	Ht, %	Эритроциты, $\times 10^9$ /мкл	MCV, фл	Лейкоциты, $\times 10^9$ /мкл	Тромбоциты, $\times 10^9$ /мкл	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %	СОЭ
27.09.18	125	42,8	4,95	25,3	1,7	24,0	13	2	20	12	32
28.09.18	100	33,8	3,92	25,5	2,4	28,0	9	1	24	6	61
29.09.18	101	34,6	3,99	25,3	5,7	38,0	10	2	18	7	43
30.09.18	91	30,3	3,52	25,9	6,9	69,0	6	1	22	3	41
1.10.18	88	29,7	3,46	25,4	8,2	98,0	2	1	35	6	58
4.10.18	101	32,3	3,65	н/д	5,72	202,0	42	1	1	7	55

Примечание: н/д – нет данных

Таблица 3

Динамика биохимических показателей сыворотки крови пациента с малярией *P. falciparum*

Дата получения биоматериала	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Билирубин общ., ммоль/л	Билирубин прямой, ммоль/л	АЛТ, ед/л	АСТ, ед/л	Глюкоза, ммоль/л
28.09.18	59,5	29,3	8,7	127,6	69,9	60,2	15,1	72,3	6,2
28.09.18	62,2	31,23	5,15	103,8	31,1	21,0	18,6	73,3	6,1
30.09.18	60,2	29,7	4,8	71,0	10,9	4,0	16,2	62,3	6,2
1.10.18	65,4	29,8	4,5	54,2	8,9	4,0	16,0	45,3	6,1
4.10.18	66,2	32,1	4,6	48,2	8,8	4,1	17,0	32,3	5,9

В табл. 4 представлены лабораторные данные, отражающие коагулологических показателей.

Определение группы крови и резус- фактора: A(II) Rh (+).

Общий анализ мочи (ОАМ) от 27.09.18: цвет – желто-красный, прозрачность – средняя, относительная плотность – 1015, белок - 0,9 г/л, билирубин +, уробилиноиды ++, эпителий плоский – 3-4 в поле зрения (п/з), эпителий переходный – единичный, лейкоциты – 1-3 в п/з., цилиндры зернистые – 1-3 в п/з, ураты +, бактериальная флора +. Результаты ОАМ от 28.09.18 и 29.09.18 г. не претерпели значительных изменений. ОАМ от 1.10.18: цвет – соло-

менно-желтый, прозрачная, относительная плотность – 1015, белок - 0,4 г/л, кровь +, эпителий переходный – единичный, эпителий плоский – единичный, лейкоциты 1-2 в п/з, цилиндры зернистые – единичные.

Таблица 4

Динамика коагулологических показателей пациента с малярией *P. falciparum*

Дата	Протромбин по Квику, %	МНО	АЧТВ, сек	ТВ, (сек)	Фибриноген, (г/л)	D- димер,нг/мл
28.09.18	65,8	1,4	37,4	6,5	5,78	142,3
29.09.18	58,1	1,58	23,8	6	6,26	185,6
1.10.18	63,7	1,45	41,0	11,0	4,9	87,1

Анализ крови на гепатиты от 1.10.18: anti-HAV Ig M (-), anti-HCV (-), HBsAg (-)

Основной клинический диагноз: Тропическая малярия, вызванная *P. falciparum*, тяжелое течение.

Осложнение: Инфекционно-токсический шок (ИТШ) 1-2 степени с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром).

Лабораторная диагностика малярии основывается на микроскопии мазков периферической крови, обнаружение паразитов в которых позволяет определить их вид, а также дает возможность провести количественную оценку паразитемии (табл. 1). Мониторинг динамики концентрации *P. falciparum* показал практически двукратное увеличение в первые 24 часа стационарного наблюдения. В последующие сутки сохранялась тенденция к увеличению количества паразитов в крови обследуемого, достигая максимальных значений. Изменение уровня паразитемии в сторону снижения произошло достаточно быстро, с наибольших значений до 23352 в мкл крови в течение суток наблюдения, что обуславливает необходимость ее контроля каждые 4-6 часов. На фоне проводимого лечения у пациента наблюдалась положительная лабораторная динамика: к концу четвертых суток количество *P. falciparum* в мазках крови стало минимальным и составило всего 145/мкл крови, а еще через день возбудитель уже не выявлялся. Известно, что чем выше уровень паразитемии в периферической крови у пациентов с малярией, тем вероятнее развитие различных тяжелых осложнений.

Оценка динамики гематологических показателей, представленных в табл. 2, показала развитие у обследованного пациента анемического синдрома, поскольку наблюдение за уровнем гемоглобина, гематокрита, а также количеством эритроцитов и MCV (*mean corpuscular volum*, средний объем эритроцитов) выявило их снижение. У анемии, вызванной малярийным плазмодием, сложный и многофакторный патогенез. *P. falciparum* является внутриэритроцитарным паразитом, при разрыве шизонта обязательно происходит разрушение этих клеток. Однако, по мнению некоторых авторов считается, что более важным фактором в развитии анемии при данном заболевании

нии является ускоренное разрушение незараженных эритроцитов, которое соответствует тяжести заболевания [11]. Кроме того, высвобождающийся из разрушенных эритроцитов гем является прооксидантом, обладает высокой цитотоксичностью, что способствует повреждению эндотелия [7]. Анемия при малярии может быть обусловлена не только интенсивным разрушением эритроцитов, но и нарушением эритропоэза за счет выработки значительного количества провоспалительных медиаторов. Кроме того, измененная геометрия зараженных плазмодием эритроцитов делают их неспособными проходить через систему фильтрации селезенки, предрасполагая их к фагоцитозу и гемолизу [5].

Известно, что *P. falciparum* способен экспрессировать адгезивные белки на поверхности инфицированных эритроцитов (*P. falciparum erythrocyte membrane proteins 1, PfEMP1s*), которые он использует для связывания с эндотелием сосудов [13]. При этом повреждается целостность эндотелиального барьера, запускаются провоспалительные, проадгезивные и коагуляционные пути. Эти патофизиологические механизмы лежат в основе развития осложнений при церебральной малярии. Также этот белок, экспрессируемый на поздних стадиях развития паразита, способствует снижению механической стабильности мембран зараженных эритроцитов, что приводит к их разрыву и высвобождению гемозоина, а также других синтезируемых паразитом белков [15]. Гемозоин представляет собой кристаллический гемовый комплекс, образующийся при переваривании гемоглобина малярийным плазмодием. Согласно данным литературы, он обладает иммуномодулирующими свойствами и обнаружена связь между его накоплением и тяжелым течением малярии, что позволяет предположить его воздействие на иммунный ответ хозяина и способствовать развитию осложнений [12].

Показано, что малярия влияет на дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток и способность костного мозга поддерживать гомеостаз [8]. Оценка результатов гематологических исследований обследуемого пациента позволила выявить выраженную лейкопению в первые сутки стационарного лечения. По данным исследователей, снижение уровня лейкоцитов у пациентов с малярией встречается в 7,0-31,2% случаев [10]. Вероятно, что колебания количества лейкоцитов при малярии зависят от многих факторов, включая паразитемию, тяжесть заболевания, состояние иммунитета хозяина и сопутствующие инфекции. Поскольку циркулирующий пул лейкоцитов составляет лишь небольшую долю от общего количества этих клеток в организме, считается, что изменения в периферической крови при малярии могут представлять собой перераспределение этих клеток между различными сосудистыми и тканевыми компартментами.

Анализ динамики гемограммы показал выраженное снижение количества нейтрофилов –

нейтропению. Эти полиморфноядерные клетки при малярии остаются недостаточно изученными. Во время малярийной инфекции нейтрофилы могут быть вовлечены в защитные механизмы против паразитов посредством фагоцитоза и выработки активных форм кислорода (АФК). С другой стороны, нейтрофилы также могут быть вовлечены в патогенез тяжелой формы малярии за счет высвобождения токсичных гранулярных белков. Поэтому необходимы дополнительные исследования, чтобы понять специфическую роль нейтрофилов при малярии.

Тромбоцитопения достаточно часто является гематологическим осложнением малярии [3] и характеризуется снижением количества тромбоцитов ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, при этом она различается по степени тяжести: легкая ($<150 - 100 \times 10^9/\text{л}$), умеренная ($<100\ 000$ до $50 \times 10^9/\text{л}$), тяжелая ($<50\ 000$ до $20 \times 10^9/\text{л}$) и очень тяжелая ($<20 \times 10^9/\text{л}$). Анализ данных показал фактически критическое снижение этих клеток у обследуемого пациента, хотя наблюдалась тенденция к их повышению за период наблюдения вплоть до полного восстановления. Исследователями было предложено несколько механизмов, объясняющих развитие тромбоцитопении при малярийной инфекции. Так, доказано сокращение времени жизни тромбоцитов при малярийной инфекции с 7-10 дней до 2-3 дней [9], что, возможно, обусловлено усилением свободнорадикальных процессов, развитием окислительного стресса. В исследовании [14] показана отрицательная связь между уровнем паразитемии и снижением тромбоцитов. Однако на сегодняшний день остаются не выясненными причины тромбоцитопении при малярии. В нашем случае это может быть связано с повышенным потреблением тромбоцитов в процессе диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии.

В табл. 3 представлены биохимические параметры сыворотки крови пациента с малярией *P. falciparum*. Как следует из данных, в начальные сроки госпитализации пациента в биохимическом анализе наблюдается гипопропротеинемия и гипоальбуминемия. Учитывая, что 50-60% от общего белка составляет альбуминовая фракция, можно предположить, что гипопропротеинемия обусловлена гипоальбуминемией. Инфекции являются наиболее распространенным триггером острой фазы гипоальбуминемии. Связь уровня сывороточного альбумина с развитием и тяжестью инфекционных заболеваний может быть в достаточной степени объяснена влиянием системного воспаления на кинетику альбумина, что делает низкий уровень сывороточного альбумина значимым маркером. Так, снижение этого протеина у больных малярией *P. falciparum* при поступлении и повышенное соотношение С-реактивного белка к альбумину были связаны с тяжестью заболевания [6].

Разрушение эритроцитов при малярии приводит к внутрисосудистому гемолизу, нарастающей почечной недостаточности при этом высвободившейся гемоглобин обуславливает повышение били-

рубина за счет несвязанного. В исследовании [16] сообщается, что первым индикатором дисфункции печени является повышение билирубина в сыворотке в течение первых трех дней за которым следует увеличение активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови примерно с четвертого дня развития инфекционного процесса. В нашем исследовании мы наблюдали увеличение уровня в сыворотке крови только АСТ. Это объясняется, возможно, тем, что длительность заболевания у обследуемого пациента составила не менее одной недели. При повреждении гепатоцитов в кровь сначала поступает АЛТ как цитоплазматический фермент, а затем АСТ, который функционирует в митохондриях.

Показано, что при малярии происходит активация эндотелия, индуцируемая гемолизом, что приводит к острому повреждению почек и, как следствие, повышению уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. В исследовании [4], описано, что уровни биомаркеров повреждения почек в плазме крови коррелировали с продолжительностью выведения паразита. В нашем исследовании мы также наблюдали аналогичную динамику: снижение уровня паразитемии приводило к уменьшению креатинина.

Динамика коагулологических показателей пациента с малярией *P. falciparum* отражена в табл. 4. Оценка коагуляционного гемостаза позволила установить следующие изменения. Содержание протромбина по Квику находилось в пределах ниже референсных значений в 1-2 сутки пребывания пациента в стационаре. При этом значения АЧТВ на второй день пребывания больного в стационаре характеризовались укорочением времени относительно нормальных значений, что свидетельствовало об активации внутреннего механизма свертываемости крови и развитии начальной стадии ДВС-синдрома. Об увеличении активности свертывающей системы крови также свидетельствовало укорочение тромбинового времени, повышение концентрации фибриногена и D-димера. Следует отметить развитие у больного гематурии на вторые сутки госпитального периода, что характерно для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Изменение показателей коагуляционного гемостаза пациента свойственно для гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома за исключением низких значений тромбоцитов, динамика которых отражена в табл. 2. В то же время деление течения ДВС-синдрома на различные фазы условно, в связи с чем в настоящее время принята векторная модель его патогенеза в зависимости от гемостатического вектора, определяющего клиническую симптоматику [1].

Проведение мероприятий, направленных на лечение основного заболевания, введение антикоагулянтов, свежзамороженной плазмы привело к улучшению состояния больного и сопровождалось постепенной нормализацией лабораторных показателей, в том числе уровня тромбоцитов и показателей плазменного гемостаза.

Заключение. Тропическая малярия является наиболее тяжелой и распространенной формой заболевания с высокой летальностью, сопровождающаяся выраженными метаболическими изменениями: развитием анемического синдрома, в некоторых случаях лейкопенией и тромбоцитопенией, нарушением работы выделительной системы, а также тромбогеморрагическим синдромом. Ранняя диагностика инфекции, понимание патофизиологических механизмов ее развития, правильная интерпретация лабораторных показателей будут способствовать улучшению диагностики и своевременному началу патогенетически обоснованной терапии.

Литература / References

1. Гематология: национальное руководство/под ред. проф. О.А. Рукавицина. Москва: Изд-во GEOTAR-Медиа, 2022. 784 с. / Gematologiya: natsional'noe rukovodstvo/pod red. prof. O.A. Rukavitsina [Haematology: national guide/edited by Prof. O.A. Rukavitsin. Rukavitsin]. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. Russian.
2. МУК 4.2.3222-14 Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов. Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов: Методические указания. - М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 2014. 43 с. / МУК 4.2.3222-14 Laboratornaya diagnostika malyarii i babeziozov. Laboratornaya diagnostika malyarii i babeziozov: Metodicheskie ukazaniya [Laboratory diagnostics of malaria and babesiosis. Laboratory diagnosis of malaria and babesiosis: Methodological guidelines]. Moscow: FBUZ "Federal Centre for Hygiene and Epidemiology" Rosпотребнадзор; 2014. Russian.
3. Awoke N., Arota A. Profiles of hematological parameters in Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria patients attending Tercha General Hospital, Dawuro Zone, South Ethiopia // Infect. Drug. Resist. 2019. № 12. P. 521–527. DOI: 10.2147 / IDRS184489 / Awoke N, Arota A. Profiles of hematological parameters in Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax malaria patients attending Tercha General Hospital, Dawuro Zone, South Ethiopia. Infect. Drug. Resist. 2019;12:521-7. DOI: 10.2147 / IDRS184489.
4. Bi D., Lin J., Luo X., Lin L., Tang X., Luo X., Lu Y., Huang X. Biochemical characteristics of patients with imported malaria // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. № 12. ID.1008430. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1008430 / Bi D, Lin J, Luo X, Lin L, Tang X, Luo X, Lu Y, Huang X. Biochemical characteristics of patients with imported malaria. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022;12:1008430. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1008430.
5. Depond M., Henry B., Buffet P., Ndour P.A. Methods to Investigate the Deformability of RBC During Malaria // Front. Physiol. 2020. № 10. P. 1613. DOI: 10.3389/fphys.2019.01613 / Depond M, Henry B, Buffet P, Ndour P.A. Methods to Investigate the Deformability of RBC During Malaria. Front. Physiol. 2020;10:1613. DOI: 10.3389/fphys.2019.01613.
6. Hoffmeister B., Aguilar Valdez A.D. Elevated admission C-reactive protein to albumin ratios are associated with disease severity and respiratory complications in adults with imported falciparum malaria // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2021. № 116. P. 492–500. DOI: 10.1093/trstmh/tra167 / Hoffmeister B, Aguilar Valdez AD. Elevated admission C-reactive protein to albumin ratios are associated with disease severity and respiratory complications in adults with imported falciparum malaria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2021;116:492-500. DOI: 10.1093/trstmh/tra167.
7. Jeney V., Balla J., Yachie A., Varga Z., Vercellotti G.M., Eaton J.W. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme // Blood. 2002. № 100. P. 879–887. DOI: 10.1182/blood.v100.3.879 / Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. Blood. 2002;100:879-887. DOI: 10.1182/blood.v100.3.879.
8. Jiero S., Pasaribu A.P. Haematological profile of children with malaria in Sorong, West Papua, Indonesia // Malar. J. 2021. № 20. P. 126–138. DOI: 10.1186 / s12936-021-03638-w / Jiero S, Pasaribu AP. Haematological profile of children with malaria in Sorong, West Papua, Indonesia. Malar. J. 2021;20:126-38. DOI: 10.1186 / s12936-021-03638-w.
9. Karanikas G., Zedwitz-Liebenstein K., Eidherr H., Schuetz M., Sauerma R., Dudczak R., Winkler S., Pabinger I., Kletter K. Platelet

kinetics and scintigraphic imaging in thrombocytopenic malaria patients // *Thromb. Haemost.* 2004. № 91(3). P. 553–557. DOI: 10.1160/TH03-07-0489 / Karanikas G, Zedwitz-Liebenstein K, Eidherr H, Schuetz M, Sauermaier R, Dudczak R, Winkler S, Pabinger I, Kletter K. Platelet kinetics and scintigraphic imaging in thrombocytopenic malaria patients. *Thromb. Haemost.* 2004;91(3):553-7. DOI: 10.1160/TH03-07-0489.

10. Kini R.G., Chandrashekhar J. Parasite and the Circulating Pool- Characterisation of Leukocyte Number and Morphology in Malaria // *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. № 10. P. 44–48. DOI: 10.7860/CDR/2016/16425.7887 / Kini RG, Chandrashekhar J. Parasite and the Circulating Pool- Characterisation of Leukocyte Number and Morphology in Malaria. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016;10:44-8. DOI: 10.7860/CDR/2016/16425.7887.

11. Looareesuwan S., Davis T.M., Pukrittayakamee S., Supanaranond W., Desakorn V., Silamut K., Krishna S., Boonamrung S., White N.J. Erythrocyte survival in severe falciparum malaria // *Acta Trop.* 1991. №48(4). P. 263–270. DOI: 10.1016/0001-706x(91)90014-b / Looareesuwan S, Davis TM, Pukrittayakamee S, Supanaranond W, Desakorn V, Silamut K, Krishna S, Boonamrung S, White NJ. Erythrocyte survival in severe falciparum malaria. *Acta Trop.* 1991;48(4):263-70. DOI: 10.1016/0001-706x(91)90014-b.

12. Pham T.T., Lamb T.J., Deroost K., Opdenakker G., Van den Steen P.E. Hemozoin in Malarial Complications: More Questions Than Answers // *Trends Parasitol.* 2021. № 37(3). P. 226–239. DOI: 10.1016/j.pt.2020.09.016 / Pham TT, Lamb TJ, Deroost K, Opdenakker G, Van den Steen PE. Hemozoin in Malarial Complications: More Questions Than Answers. *Trends Parasitol.* 2021;37(3):226-39. DOI: 10.1016/j.pt.2020.09.016.

13. Smith J.D., Rowe J.A., Higgins M.K., Lavstsen T. Malaria's deadly grip: cytoadhesion of Plasmodium falciparum-infected erythro-

cytes // *Cell. Microbiol.* 2013. №15(12). P. 1976–1983. DOI: 10.1111/cmi.12183 / Smith JD, Rowe JA, Higgins MK, Lavstsen T. Malaria's deadly grip: cytoadhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *Cell. Microbiol.* 2013;15(12):1976-83. DOI: 10.1111/cmi.12183.

14. Sylla K., Tine R., Sow D., Lelo S., Abiola A., Diaye J.L., Diaye M., Folly K., Diaye L.A., Gaye O., Faye B. Anemia, Thrombocytopenia, and Changes in Biochemical Parameters Occurring in Patients with Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria: Data Analysis from Antimalarial Efficacy-Randomized Trials in Dakar and Kaolack Regions, Senegal // *J. Parasitol. Res.* 2022. DOI: 10.1155/2022/1635791 / Sylla K, Tine R, Sow D, Lelo S, Abiola A, Diaye JL, Diaye M, Folly K, Diaye LA, Gaye O, Faye B. Anemia, Thrombocytopenia, and Changes in Biochemical Parameters Occurring in Patients with Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria: Data Analysis from Antimalarial Efficacy-Randomized Trials in Dakar and Kaolack Regions, Senegal. *J. Parasitol. Res.* 2022. DOI: 10.1155/2022/1635791.

15. White W.L. Erratum to: Why I hate the index finger // *Hand (N Y).* 2011. № 6(2). P. 233. DOI: 10.1007/s11552-011-9321-0 / White WL. Erratum to: Why I hate the index finger. *Hand (N Y).* 2011;6(2):233. DOI: 10.1007/s11552-011-9321-0.

1. Woodford J., Shanks G.D., Griffin P., Chalons S., McCarthy J.S. The Dynamics of Liver Function Test Abnormalities after Malaria Infection: A Retrospective Observational Study // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018. № 98(4). P. 1113–1119. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0754 / Woodford J, Shanks GD, Griffin P, Chalons S, McCarthy JS. The Dynamics of Liver Function Test Abnormalities after Malaria Infection: A Retrospective Observational Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2018;98(4):1113-9. DOI: 10.4269/ajtmh.17-0754.

Библиографическая ссылка:

Левашова О.А., Еникеева Ф.Ш., Чернова К.В., Дружинина Т.А., Браева И.В., Кавтасьева Ю.А., Букина Т.А., Микуляк Н.И. Анализ динамики лабораторных показателей пациента с тропической малярией тяжелого течения // *Вестник новых медицинских технологий.* 2024. №2. С. 72–77. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-72-77. EDN KAOXTN.

Bibliographic reference:

Levashova OA, Enikeeva FSh, Chernova KV, Druzhinina TA, Braeva IV, Kavtasyeva YuA, Bukina TA, Mikulyak NI. Analiz dinamiki laboratornykh pokazateley patsienta s tropicheskoy malyariyey tyazhelogo techeniya [Analysis of the dynamics of laboratory parameters in a patient with severe tropical malaria]. *Journal of New Medical Technologies.* 2024;2:72-77. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-72-77. EDN KAOXTN. Russian.

УДК: 615.262.3 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-78-81 EDN UCDJPE

**ОЦЕНКА ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЭМУЛЬСИОННОЙ ФОРМЫ ПРИРОДНЫХ ФУРАНОКУМАРИНОВ В ОТНОШЕНИИ 3D КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК**

В.И. ШЛЯПКИНА, О.А. КУЛИКОВ, А.М. АЛЬ-ХАДЖ АЮБ, В.П. АГЕЕВ, Д.Э. ЯКОБСОН, К.И. ПЛЕШКОВА

ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,
ул. Большевистская, д. 68, г. Саранск, 430005, Россия

Аннотация. Цель исследования – создание стабильного эмульсионного комплекса природных фуранокумаринов и оценка его фототоксических свойств *in vitro*. **Материалы и методы исследования.** Сумму фуранокумаринов из растения борщевик Сосновского (*Heracleum sosnovskyi*) использовали для получения эмульсионной формы на основе персикового масла, лецитина, глицерина, и воды. На 3D культуре клеток L929 проводили оценку фототоксичности эмульсии фуранокумаринов. Клеточные сфероиды были обработаны двумя образцами эмульсий (содержащим фуранокумарины и без них). Обработанные эмульсией сфероиды подвергались УФ облучению в дозе 12 Дж/см². Жизнеспособность сфероидов оценивали спустя 24 и 48 часов после УФ облучения. Количественная оценка жизнеспособности сфероидов осуществлялась по интенсивности флуоресценции бромид аэтидия. **Результаты и их обсуждение.** Масляные везикулы, полученной эмульсии, имели средний диаметр 481,8±71,1 нм. Через 24 часа сфероиды, обработанные эмульсией с концентрацией 8-метоксипсоралена 125 мкг/мл, имели в 2 раза более интенсивную флуоресценцию ядер мертвых клеток по сравнению со сфероидами, инкубированными в темноте и в 4 раза по сравнению с интактными сфероидами. Более низкие концентрации эмульсионных фуранокумаринов на этапе 24 часа не показали наличия фототоксичности. Через 48 часов эмульсионные фуранокумарины при концентрации 8-метоксипсоралена 125, 62,5 и 31,3 мкг/мл оказывали достоверное фототоксическое действие на сфероиды, а также проявляли некоторую темновую токсичность. Эмульсионный состав без фуранокумаринов не проявлял фототоксических свойств через 24 и 48 часов после УФ облучения. **Заключение.** Эмульсионная форма фуранокумаринов борщевика Сосновского показала дозозависимое фототоксическое действие *in vitro* в отношении 3D клеточной культуры L929. Перспективным является изучение фототерапевтических свойств эмульсионной формы фуранокумаринов борщевика Сосновского.

Ключевые слова: эмульсия, фуранокумарины, сфероиды, флуоресценция, борщевик Сосновского.

EVALUATION OF PHOTOSENSITIZING ACTIVITY OF THE EMULSION FORM OF NATURAL FURANOCOUMARINS IN RELATION TO 3D CELL CULTURE

V.I. SHLYAPKINA, O.A. KULIKOV, A.M. AL-KHADJ AIOUB, V.P. AGEEV, D.E. YAKOBSON, K.I. PLESHKOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“N.P. Ogarev National Research Mordovia State University”, 68 Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russia

Abstract. Purpose of the study is to create a stable emulsion complex of natural furanocoumarins and to evaluate its phototoxic properties *in vitro*. **Materials and methods.** The sum of furanocoumarins from the plant Sosnowski's hogweed (*Heracleum sosnovskyi*) was used to obtain an emulsion form based on peach oil, lecithin, glycerin and water. The phototoxicity of the furanocoumarin emulsion was assessed using a 3D L929 cell culture. Cell spheroids were treated with two emulsion samples (with and without furanocoumarins). The spheroids treated with the emulsion were subjected to UV irradiation at a dose of 12 J/cm². The viability of the spheroids was assessed 24 and 48 hours after UV irradiation. Quantitative assessment of the viability of spheroids was carried out by the intensity of ethidium bromide fluorescence. **Results.** The oil vesicles of the resulting emulsion had an average diameter of 481.8±71.1 nm. After 24 hours, spheroids treated with an emulsion with a concentration of 8-methoxypsoralen 125 µg/ml had 2 times more intense fluorescence of dead cell nuclei compared to spheroids incubated in the dark and 4 times more intense than intact spheroids. Lower concentrations of furanocoumarin emulsion at the 24-hour stage did not show the presence of phototoxicity. After 48 hours, emulsion furanocoumarins at 8-methoxypsoralen concentrations of 125, 62.5 and 31.3 µg/ml had a significant phototoxic effect on spheroids and also exhibited some dark toxicity. The emulsion composition without furanocoumarins did not exhibit phototoxic properties 24 and 48 hours after UV irradiation. **Conclusion.** The emulsion form of furanocoumarins from Sosnowski's hogweed showed a dose-dependent phototoxic effect *in vitro* against the 3D cell culture L929. It is promising to study the phototherapeutic properties of the emulsion form of furanocoumarins from Sosnowski's hogweed.

Key words: emulsion, furanocoumarins, spheroids, fluorescence, Sosnowski's hogweed.

Введение. Фотоактивные вещества растительного происхождения широко используются в медицине в различных областях. Наиболее широкое применение получили фуранокумарины, которые являются основными при проведении ПУВА-терапии для лечения витилиго [8], псориаза [9] и T-клеточной лимфомы [12]. Наиболее распространенным фурано-

кумарином для создания фотосенсибилизаторов является псорален и его производное 8-метоксипсорален (ксантотоксин) [14].

Препараты, содержащие фуранокумарины, в настоящее время представлены лекарственными формами для местного и системного применения [3]. Фуранокумарины являются очень липофильными веществами. Но для реализации фотобиологического

потенциала они должны находиться в водной среде [2]. При создании твердых и мягких лекарственных форм, растворимость фуранокумаринов не вызывает особых трудностей, однако при разработке жидких форм, необходимо контролировать стабильность препарата при длительном сроке хранения, так как фуранокумарины легко образуют игольчатые кристаллы при свободном контакте с водной средой [11]. В связи с этим актуальным является создание эмульсионной формы фуранокумаринов, стабильной при различных условиях хранения и пригодной для различного пути введения [4].

В настоящее время популярным природным источником фуранокумаринов для производства фотосенсибилизаторов является растение Амми большая (*Ammi majus*) [1]. Однако перспективной альтернативой данному виду лекарственного растительного сырья может стать представитель рода гигантских борщевиков, в частности *борщевик Сосновского* (БС). Фуранокумарины, содержащиеся во всех частях этого растения в сочетании с УФ излучением диапазона А (365 нм), вызывают крайне выраженное фотосенсибилизирующее действие на кожу с развитием ожогов после контакта с растением [5]. БС является представителем гигантских борщевиков, который хорошо адаптировался за вторую половину 20-го века к суровым климатическим условиям восточной Европы [10] и имеет интенсивные темпы возобновления зарослей без вмешательства человека [6]. Сдерживание темпов распространения БС может быть совмещено с целенаправленным сбором растительного сырья этого растения для фармацевтических нужд, в частности для получения фуранокумаринов и создания лекарственных форм для фотохимиотерапии.

Цель исследования – создание стабильного эмульсионного комплекса природных фуранокумаринов и оценка его фототоксических свойств *in vitro*.

Материалы и методы исследования. Очищенную сумму фуранокумаринов получали из растения *Heraclеum sosnovskyi* (*Manden*). Идентификация, сбор растительного сырья, получение, очистку и анализ экстракта осуществляли по описанной ранее методике [7].

Для изготовления эмульсии высушенный комплекс фуранокумаринов БС растворяли при нагревании (70°C) в персиковом масле. Масляный раствор содержал 8-метоксипсорален (8-МОП) и 5-метоксипсорален (5-МОП) в концентрациях 6,125 мг/мл и 0,8 мг/мл соответственно. Полученный раствор использовался для создания масляной фазы эмульсии.

Изготовление водной фазы происходило путем добавления к 5 мл деионизованной воды 0,1315 г глицерина, смесь перемешивалась на магнитной мешалке (*C-MAG HS7 IKA*, Германия) при температуре 70–75°C. Параллельно изготавливалась масляная фаза из 0,1 г лецитина и 0,916 г масляного раствора фуранокумаринов БС, полученного по вышеописанному методу. Смесь лецитина и масляного раствора фуранокумари-

нов перемешивалась при температуре 90°C до получения однородной массы. К водной фазе при интенсивном перемешивании и температуре 70–75°C медленно прикапывалась масляная фаза. Полученная эмульсия перемешивалась при температуре 70–75°C в течение 10 минут. Затем, смесь была подвергнута гомогенизации с помощью ультразвука (200 Вт 1 минута, цикл 2 сек / 2 сек) (гомогенизатор *LanYuXuan*, Китай) до формирования эмульсионных глобул.

Всего было изготовлено два варианта эмульсий, которые имели идентичный состав вспомогательных веществ. Первая эмульсия в качестве действующего вещества содержала фуранокумарины, выделенные из БС, вторая эмульсия не содержала фуранокумаринов.

Гомогенность эмульсии изучали при помощи световой микроскопии (*Nikon Eclipse NI-SS*, Япония) при увеличении в 400 раз. Эмульсию изучали сразу после изготовления и спустя 4 месяца после хранения при +4°C. Размер эмульсионных глобул измеряли методом динамического светорассеяния на анализаторе размера наночастиц (*NANO-flex, Microtrac Inc.*, США). Определение размеров проводилось с помощью программного обеспечения *Microtrac Flex 11.0.0.2* (США).

Оценку фототоксичности эмульсии проводили на культуре фибробластов мыши (*L929*) (Национальный исследовательский центр им. Н.Ф. Гамалеи, Россия), из которых были сформированы сфероиды. Клетки культивировали в течение 24 часов на среде *DMEM*. Клетки снимали с флакона с помощью раствора трипсина, подсчитывали с помощью автоматического счетчика клеток (*RWD C-100*, Китай) и рассаживали в планшет для формирования сфероидов *SPL3D* (*SPL Lifescience*, Корея) в концентрации 10000 клеток на лунку. Формирование сфероидов наблюдали в инвертированный микроскоп (Микромед, Россия). Через 5 дней формирования сфероиды переносили в 96-луночный планшет.

После формирования сфероиды были разделены на группы в соответствии с образцами эмульсионной формы. Эмульсионный состав, содержащий фракцию фуранокумаринов (ЭмФ) экстракта БС, тестировался в соответствующих экспериментальных группах при концентрациях 8-МОП 125, 62,5 и 31,3 мкг/мл. Другая группа сфероидов получала эмульсионный состав без фуранокумаринов (Эм) – позитивный контроль. Через 4 часа инкубации после внесения эмульсий половина сфероидов во всех группах облучалась УФ-излучением в дозе 12 Дж/см², другая половина постоянно находилась в условиях темноты.

Фототоксические реакции фуранокумаринов индуцировали с помощью УФ-А-лампы, $\lambda=365$ нм, мощностью 40 Вт (*Camelion LH26-FS/BLB/E27*, Китай). Лампу располагали на расстоянии 15 см от планшета для получения постоянной интенсивности излучения. Плотность мощности излучения лампы (40 мВт/см²) контролировали радиометром *ThorLabs PM100D*, (*GmbH*, Германия).

Оценку жизнеспособности сфероидов оценивали спустя 24 и 48 часов инкубации после УФ облучения. Среда с эмульсиями удалялась. К сфероидам добавляли фосфатный буфер с флуоресцентными красителями: *этидий бромид* (ЭБ, окрашивает ядра мертвых клеток в красный цвет) и *акридиновый оранжевый* (АО), окрашивает ядра живых клеток в зеленый цвет, клеток в апоптозе – в желтый или оранжевый цвет). Оценку флуоресценции сфероидов проводили с помощью инвертированного люминесцентного микроскопа *VM35FXT (ICOE, Китай)* при длине волны возбуждения 460–480 нм для АО и 520–530 нм для ЭБ. Оценку жизнеспособности сфероидов производили по интенсивности флуоресценции ЭБ с помощью программного обеспечения для анализа изображений (*Image J*, средняя интегральная плотность; Национальные институты здравоохранения, *Bethesda, MD*) [13].

В качестве контроля киллинга сфероидов использовали 2,5% раствор твина-80, который проявляет высокую цитотоксичность в отношении клеток *L929* и вызывает интенсивное свечение клеток при окрашивании ЭБ. В качестве негативного контроля использовали сфероиды, к которым добавляли среду *DMEM*.

Данные представлены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего для 8 независимых выборок. Различия между экспериментальными группами сравнивали путем статистической обработки данных с использованием *U*-критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости различий составил 5% ($p < 0,05$). Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения *SPSS 10.0* (США).

Результаты и их обсуждение. Полученная эмульсия имела гомогенный вид визуально и при микроскопии. Образцы эмульсии сохраняли стабильность в течение срока хранения 4 месяца и более в диапазоне температур 4–20 °С. Средний размер эмульсионных везикул составил $481,8 \pm 71,1$ нм.

Окраска сфероидов АО и ЭБ показывает, как распределяются в структуре сфероида клетки в состоянии апоптоза (желтого цвета) и мертвые клетки (красная флуоресценция) (рис. А*).

В случае применения эмульсии с фуранокумарином клетки с желтой и красной флуоресценцией распределялись в структуре сфероида равномерно. Уже через 24 часа отмечалось равномерное окрашивание сфероидов, что может свидетельствовать о проникновении фотосенсибилизатора внутрь сфероидов (рис. А).

Эм+УФ незначительно увеличивала флуоресценцию сфероидов через 48 часов, однако её интенсивность достоверно не отличалась от негативного контроля и не имела достоверного отличия от применения эмульсии в темноте (рис. Б).

При внесении в среду ЭмФ с концентрацией 8-МОП 125 мкг/мл через 24 часа инкубации была отме-

чена достоверная разница в 200% между УФ индуцированной и темновой токсичностью данной дозы ($p < 0,01$; рис. Б). При этом разница с негативным контролем составила 400%, а с Эм+УФ – 360% ($p < 0,01$). При более низких концентрациях ЭмФ на этапе 24 часа гибель клеток в составе сфероидов была на уровне контрольной группы и отсутствовала достоверная разница в интенсивности флуоресценции между облученными и необлученными сфероидами (рис. Б).

Жизнеспособность сфероидов при применении ЭмФ+УФ через 48 часов резко снижалась при всех изученных концентрациях. По сравнению с темновым режимом инкубации ЭмФ+УФ в концентрации 125 мкг/мл увеличивал флуоресценцию клеток сфероидов на 127% ($p < 0,05$; рис. Б), а при концентрациях 62,5 и 31,25 мкг/мл на 20 и 118% ($p < 0,01$) соответственно. Облученные сфероиды имели также достоверно ($p < 0,01$) более интенсивную флуоресценцию и относительно интактных сфероидов контрольной группы (рис. Б).

ЭмФ проявляли также большую темновую токсичность относительно группы сфероидов с Эм+УФ. Более интенсивная флуоресценция сфероидов и малая ошибка средних величин на этапе 48 часов для группы ЭмФ+УФ вероятно связана с длительностью развития фототоксических реакций, вызывающих через 48 часов гибель большего числа клеток, получивших фототоксин по сравнению с этапом 24 часа.

Заключение. Таким образом, БС является перспективным источником лекарственных веществ для фотохимиотерапии. Эмульсионная форма фуранокумарина БС показала дозозависимое фототоксическое действие *in vitro* в отношении 3D клеточной культуры *L929*. Фототоксический эффект эмульсионной формы фуранокумаринов БС был детерминирован исключительно УФ излучением, а токсическое действие в темноте было минимальным. Эмульсионную форму фуранокумаринов БС можно рассматривать как перспективную лекарственную форму для проведения ПУВА-терапии различных дерматологических заболеваний.

Литература / References

1. Bartnik M., Sławińska-Brych A., Żurek A., Kandefer-Szerszeń M., Zdzisińska B. 8-methoxypsoralen reduces AKT phosphorylation, induces intrinsic and extrinsic apoptotic pathways, and suppresses cell growth of SK-N-AS neuroblastoma and SW620 metastatic colon cancer cells // *J Ethnopharmacol.* 2017. Vol. 207. P. 19–29. DOI: 10.1016/j.jep.2017.06.010 / Bartnik M., Sławińska-Brych A., Żurek A., Kandefer-Szerszeń M., Zdzisińska B. 8-methoxypsoralen reduces AKT phosphorylation, induces intrinsic and extrinsic apoptotic pathways, and suppresses cell growth of SK-N-AS neuroblastoma and SW620 metastatic colon cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 2017;207:19-29. DOI: 10.1016/j.jep.2017.06.010.
2. Cao H., Hearst J.E., Corash L., Wang Y. LC-MS/MS for the detection of DNA interstrand cross-links formed by 8-methoxypsoralen and UVA irradiation in human cells // *Anal Chem.* 2008. Vol. 80. P. 2932–2938. DOI: 10.1021/ac7023969 / Cao H., Hearst J.E., Corash L., Wang Y. LC-MS/MS for the detection of DNA interstrand cross-links formed by 8-methoxypsoralen and UVA irradiation in human cells. *Anal Chem.* 2008;80:2932-8. DOI: 10.1021/ac7023969.

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 4

3. Colombo G., Artusi M., Santi P., Colombo P., Bettini R., Zucchi A., Nicoli S. Skin permeation of 5-methoxypsoralen from topical dosage forms // *Drug Dev Ind Pharm.* 2003. Vol. 29. P. 247–251. DOI: 10.1081/ddc-120016733 / Colombo G, Artusi M, Santi P, Colombo P, Bettini R, Zucchi A, Nicoli S. Skin permeation of 5-methoxypsoralen from topical dosage forms. *Drug Dev Ind Pharm.* 2003; 29:247-51. DOI: 10.1081/ddc-120016733.

4. Date A.A., Patravale V.B. Microemulsions: applications in transdermal and dermal delivery // *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2007. Vol. 24. P. 547–596. DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v24.i6.20 / Date AA, Patravale VB. Microemulsions: applications in transdermal and dermal delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2007;24:547-96. DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v24.i6.20.

5. Flanagan K.E., Blankenship K., Houk L. Botanical Briefs: Phytophotodermatitis Caused by Giant Hogweed (*Heracleum mantegazzianum*) // *Cutis.* 2021. Vol. 108. P. 251–253. DOI: 10.12788/cutis.0389 / Flanagan KE, Blankenship K, Houk L. Botanical Briefs: Phytophotodermatitis Caused by Giant Hogweed (*Heracleum mantegazzianum*). *Cutis.* 2021;108:251-3. DOI: 10.12788/cutis.0389.

6. Koldasbayeva D., Tregubova P., Shadrin D., Gasanov M., Pukalchik M. Large-scale forecasting of *Heracleum sosnowskyi* habitat suitability under the climate change on publicly available data // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12. Article number: 6128. DOI: 10.1038/s41598-022-09953-9 / Koldasbayeva D, Tregubova P, Shadrin D, Gasanov M, Pukalchik M. Large-scale forecasting of *Heracleum sosnowskyi* habitat suitability under the climate change on publicly available data. *Sci Rep.* 2022; 12:6128. DOI: 10.1038/s41598-022-09953-9.

7. Kulikov O.A., Ageev V.P., Brodovskaya E.P., Shlyapkina V.I., Petrov P.S., Zharkov M.N., Yakobson D.E., Maev I.V., Sukhorukov G.B., Pyataev N.A. Evaluation of photocytotoxicity liposomal form of furanocoumarins *Sosnowsky's hogweed* // *Chem Biol Interact.* 2022. Vol. 357. Article number: 109880. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109880 / Kulikov OA, Ageev VP, Brodovskaya EP, Shlyapkina VI, Petrov PS, Zharkov MN, Yakobson DE, Maev IV, Sukhorukov GB, Pyataev NA. Evaluation of photocytotoxicity liposomal form of furanocoumarins *Sosnowsky's hogweed*. *Chem Biol Interact.* 2022;357:109880. DOI: 10.1016/j.cbi.2022.109880.

8. Lotti T., Agarwal K., Podder I., Satolli F., Kassir M., Schwartz R.A., Wollina U., Grabbe S., Navarini A.A., Mueller S.M., Goldust M. Safety of the current drug treatments for vitiligo // *Expert Opin Drug Saf.* 2020. Vol. 19. P. 499–511. DOI: 10.1080/14740338.2020.1729737 / Lotti T, Agarwal K, Podder I, Satolli F, Kassir M, Schwartz RA, Wollina U, Grabbe S, Navarini AA, Mueller SM, Goldust M. Safety of the current drug treatments for vitiligo. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:499-511. DOI: 10.1080/14740338.2020.1729737.

DOI: 10.1080/14740338.2020.1729737.

9. Nakamura M., Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis // *Expert Opin Drug Saf.* 2020. Vol. 19. P. 489–498. DOI: 10.1080/14740338.2020.1722640 / Nakamura M, Koo J. Safety considerations with combination therapies for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:489-98. DOI: 10.1080/14740338.2020.1722640.

10. Nielsen C., Ravn H.P., Nentwig W., Wade M. The Giant Hogweed Best Practice Manual. Guidelines for the management and control of an invasive weed in Europe: Forest & Landscape, 2005 / Nielsen C, Ravn HP, Nentwig W, Wade M. The Giant Hogweed Best Practice Manual. Guidelines for the management and control of an invasive weed in Europe: Forest & Landscape; 2005.

11. Okada R., Abe H., Okuyama T., Nishidono Y., Ishii T., Sato T., Shirako S., Tanaka K., Ikeya Y., Nishizawa M. Comparison of the anti-inflammatory activities of furanocoumarins from the roots of *Angelica dahurica* // *Bioactive Compounds in Health and Disease.* 2021. Vol. 4. P. 287–300. DOI: 10.31989/bchd.v4i12.866 / Okada R, Abe H, Okuyama T, Nishidono Y, Ishii T, Sato T, Shirako S, Tanaka K, Ikeya Y, Nishizawa M. Comparison of the anti-inflammatory activities of furanocoumarins from the roots of *Angelica dahurica*. *Bioactive Compounds in Health and Disease.* 2021;4:287-300. DOI: 10.31989/bchd.v4i12.866.

12. Tarabdar E.S., Shinohara M.M. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma // *Front Oncol.* 2019. Vol. 9. Article number: 260. DOI: 10.3389/fonc.2019.00260 / Tarabdar ES, Shinohara MM. Skin Directed Therapy in Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2019;9:260. DOI: 10.3389/fonc.2019.00260.

13. Walzl A., Unger C., Kramer N., Unterleuthner D., Scherzer M., Hengstschläger M., Schwanzer-Pfeiffer D., Dolznig H. The Resazurin Reduction Assay Can Distinguish Cytotoxic from Cytostatic Compounds in Spheroid Screening Assays // *J Biomol Screen.* 2014. Vol. 19. P. 1047–1059. DOI: 10.1177/1087057114532352 / Walzl A, Unger C, Kramer N, Unterleuthner D, Scherzer M, Hengstschläger M, Schwanzer-Pfeiffer D, Dolznig H. The Resazurin Reduction Assay Can Distinguish Cytotoxic from Cytostatic Compounds in Spheroid Screening Assays. *J Biomol Screen.* 2014;19:1047-59. DOI: 10.1177/1087057114532352.

14. Wu A., Lu J., Zhong G., Lu L., Qu Y., Zhang C. Xanthotoxin (8-methoxypsoralen): A review of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity // *Phytother Res.* 2022. Vol. 36. P. 3805–3832. DOI: 10.1002/ptr.7577 / Wu A, Lu J, Zhong G, Lu L, Qu Y, Zhang C. Xanthotoxin (8-methoxypsoralen): A review of its chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity. *Phytother Res.* 2022; 36:3805-32. DOI: 10.1002/ptr.7577.

Библиографическая ссылка:

Шляпкина В.И., Куликов О.А., Аль-Хадж Аюб А.М., Агеев В.П., Якобсон Д.Э., Плешкова К.И. Оценка фотосенсибилизирующей активности эмульсионной формы природных фуранокумаринов в отношении 3D культуры клеток // *Вестник новых медицинских технологий.* 2024. №2. С. 78–81. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-78-81. EDN UCDJPE.

Bibliographic reference:

Shlyapkina VI, Kulikov OA, Al-Khadj Aioub AM, Ageev VP, Yakobson DE, Pleshkova KI. Otsenka fotosensibiliziruyushchey aktivnosti emul'sionnoy formy prirodnykh furanokumarinov v otnoshenii 3D kul'tury kletok [Evaluation of photosensitizing activity of the emulsion form of natural furanocoumarins in relation to 3D cell culture]. *Journal of New Medical Technologies.* 2024;2:78-81. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-78-81. EDN UCDJPE. Russian.

УДК: 615.841 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-82-86 EDN DMLDTT



**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ТОЧЕЧНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ
(введение в проблему)**

Л.Г. АГАСАРОВ^{*,**}, Т.В. КОНЧУГОВА^{*,**}, Т.В. АПХАНОВА^{*}, В.А. ДРОБЫШЕВ^{***}, Е.И. ЧЕСНИКОВА^{*}

^{*}ФГБУ НМИЦ реабилитации и курортологии Минздрава России, ул. Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия

^{**}ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России,
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, г. Москва, 119435, Россия

^{***}ФГОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
Красный пр-т., д. 52, г. Новосибирск, 630091, Россия

Аннотация. Под расплывчатым термином «точечная электростимуляция» в статье подразумевается подача, с лечебной целью, сигналов электрического тока в кожные проекции акупунктурных точек. Выделяют такие разновидности данного воздействия, как электропунктура, электроакупунктура и чрескожная электронейростимуляция. Кроме того, отдельно, в качестве лечебно-диагностического, позиционируется способ пульсогомоиндикации. В случае электропунктуры раздражают, вне повреждения, минимальные по площади кожные зоны, располагая датчики соответственно проекциям точек. При электроакупунктуре сигналы тока подают уже на стальные иглы, погруженные в ткани, с терапевтическим преимуществом подхода в виде активации не только кожных, но и глубже расположенных афферентов. Чрескожная электронейростимуляция заключается в раздражении обширных областей кожи с помощью портативных одно- или многоканальных приборов. В ходе пульсогомоиндикации, реализуемой при помощи аппаратно-программного комплекса. учитываются сдвиги функциональной напряженности организма под влиянием кратковременных, преимущественно электромагнитных нагрузок, обеспечивая, по принципу обратной связи, оптимизацию параметров коррекции. В работе раскрыты механизмы, лежащие в основе терапевтического влияния указанных методов, а также детализированы особенности их практического применения. В этом контексте анализ закономерностей ответных реакций организма на действие различных факторов позволяет выдвинуть заключение о превалирующем биологическом значении стимулов низкой и сверхнизкой интенсивности.

Ключевые слова: точечная электростимуляция, электропунктура, электроакупунктура, чрескожная электронейростимуляция, пульсогомоиндикация.

**GENERAL ISSUES OF SPOT ELECTRICAL STIMULATION
(problem introduction)**

L.G. AGASAROV^{*,**}, T.V. KONCHUGOVA^{*,**}, T.V. APKHANOVA^{*}, V.A. DROBYSHEV^{***}, E.I. CHESNIKOVA^{*}

^{*}Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology”,
Ministry of Healthcare of Russia, Novy Arbat str., 32, Moscow, 121099, Russia

^{**}Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russia, Bolshaya Pirogovskaya str., 2, building 4, Moscow, 119435, Russia

^{***}Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University”,
Ministry of Healthcare of Russia, Krasny ave., 52, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract. The vague term “acupressure” in the article refers to the emission of electric current signals in the projection of the location of acupuncture points on the skin. There are such types of this effect as electropuncture, electroacupuncture and transcutaneous electrical neurostimulation (TENS). In addition, the method of pulse hemoindication is positioned separately as a therapeutic and diagnostic method. In the case of electropuncture, the skin areas are irritated, outside of damage, by placing the sensors according to the projections of the points. In electroacupuncture, current signals are sent to steel needles immersed in tissues, with the therapeutic advantage of this approach in the form of activation of not only cutaneous, but also deeper afferents. TENS consists of irritating large areas of the skin with portable single- or multi-channel devices. In the course of pulse hemoindication, implemented with the help of a hardware and software complex, shifts in the functional tension of the body under the influence of short-term loads, mainly electromagnetic ones, are taken into account, providing, according to the principle of feedback, optimization of correction parameters. The paper reveals the mechanisms underlying the therapeutic effect of these methods, as well as details the features of their clinical application. In this context, the analysis of the regularities of the body’s responses to the action of various factors allows us to draw a conclusion about the prevailing biological significance of the action of low- and ultra-low-intensity stimuli.

Keywords: acupressure stimulation, electropuncture, electroacupuncture, transcutaneous electrical nerve stimulation, pulse hemoindication.

Введение. Настоящая публикация предваряет серию публикаций, посвященных проблеме точечной электростимуляции. Под указанным, в целом расплывчатым термином, подразумевается подача, с лечебной целью, сигналов электрического тока в

область предполагаемого расположения акупунктурных точек. Данный подход рассматривается в специальной литературе преимущественно как противобольная техника, хотя этим ее эффекты не исчерпываются [3]. Воздействие широко используется при

различных видах соматической патологии как самостоятельно, так и в качестве компонента комплексного воздействия [1,2]. При этом выделяют, как минимум, три его разновидности в виде электропунктуры, электроакупунктуры и *чрескожной электронейростимуляции* (ЧЭНС). Кроме того, отдельно, в качестве лечебно-диагностического, позиционируется способ пульсогомоиндикации [4].

Основная часть. Методически в случае электропунктуры раздражают, вне повреждения, минимальные по площади кожные зоны, располагая специальные датчики соответственно проекциям точек. При электроакупунктуре сигналы тока подают уже на стальные иглы (рис. 1), погруженные в ткани, с терапевтическим преимуществом в виде активации не только кожных, но и глубже расположенных афферентов [1].

Правила выполнения электростимуляции существенно не отличаются от подходов к классическому иглоукалыванию в виде вариаций изолированного, одновременного или последовательного раздражения аурикулярных (зон ушной раковины) и корпоральных (собственно тела) точек. Отмеченная при этом предпочтительность тока переменной полярности объясняется устранением возможности электрокоагуляции тканей и коррозии самой иглы. Помимо этого, сигналы переменного тока, особенно синусоидальной формы, приближаются по характеристикам к электрическим импульсам, генерируемым нервной тканью [2].



Рис. 1. Иглы для акупунктуры

Критерии выбора интенсивности, частоты и продолжительности воздействия во многом определяются характером патологии. В частности, при аллергиях различного генеза субболевого уровня стимуляция обеспечивает купирование боли в результате активации толстых миелинизированных волокон и запуска «воротного контроля». В случае других патологических состояний ощущения, возникающие в ходе электростимуляции, приближаются к «комфортным». Естественно, сила тока зависит и от

локализации точек, колеблясь от 50 (зона лица) до 200 мкА (область нижних конечностей). Длительность электростимуляции варьирует от нескольких минут до 1 часа, однако оптимальным является интервал в 15-20 минут. В частном случае – раздельной стимуляции аурикулярных и корпоральных точек, каждая из манипуляций составляет 10 минут [1].

В ходе выбора частотных характеристик учитывают, что при раздражении зон ушной раковины этот параметр не должен превышать 10 Гц, обеспечивая акупунктуроподобный эффект, сходный с релаксирующим влиянием иглоукалывания (в противном случае нивелируемым). Частотный диапазон стимуляции корпоральных точек шире: в случае нейроциркуляторных изменений применяют низкочастотные сигналы в 3-5 Гц, вертеброгенных мышечно-тонических сдвигов – 50-100 Гц. Купирование вегетососудистых нарушений, особенно при доминировании спастического компонента, обеспечивается смешанным режимом воздействия (3/50 Гц). Для предупреждения адаптации точки к электрическим сигналам используют ряд приемов, в том числе, ритмичную смену одиночных сигналов пачками импульсов, или девиацию их, т.е. волнообразное изменение частотных и амплитудных характеристик. Существуют также рекомендации ступенчатого снижения частоты тока со 100 до 3 Гц (100-75-50-3 Гц) в течение каждых последующих 5-ти минут воздействия. Количество процедур – до 10 на курс, т.е., соответствуя общим рекомендациям по различным техникам рефлексотерапии [2,3].

Методики осуществляют путем применения стационарной или переносной аппаратуры, обычно 2-4 канальной, что позволяет одновременно стимулировать 4-8 точек. Причем в настоящее время выбор приборов для электростимуляции осложнен насыщенностью рынка несертифицированными образцами. Среди ранее выпускаемых отечественных следует выделить «Рампу-2» с функцией поиска точек, электропунктуры и рефлекторной анальгезии. Из зарубежных образцов – 2-х и 4-х канальные стимуляторы «Lasper», а также 4-6 канальные приборы «Laus» (Япония). В настоящее время внимания заслуживает многоцелевой аппарат МнДЭП, предназначенный как для *чрескожной*, так и игольчатой стимуляции точек.

Третья из выделенных технологий – ЧЭНС, являющаяся до известной степени пограничной процедурой между физио- и рефлексотерапией, заключается в раздражении обширных областей кожи с помощью портативных одно- или многоканальных приборов [6-8]. Расценивать ее как самостоятельно используемый метод возможно при нерезкой выраженности или в стадии неполной ремиссии заболевания. Однако чаще технику применяют в качестве дополнения к основным процедурам или по завершению курса лечения.

Технология, исходно предназначенная для

отбора лиц к имплантации противоболевых электродов, в дальнейшем была применена и в качестве лечебного метода, причем в этом отношении ее возможности выходят за рамки анальгезии. Кроме того, доступность выполнения процедуры самим пациентом, обеспечивающая известную независимость в лечебном плане, придает ему психотерапевтическую окраску. Организационно на данном этапе способ развивается под брендом «динамическая электронейростимуляция» – ДЭНС, предложенным изготовителем аппаратуры с созвучным названием «ДЭНАС» (Екатеринбург). Данная биоуправляемая техника выполняется слабыми (порядка 200–400 мкА) и низкочастотными (10–200 Гц) импульсами электрического тока (6).

Наблюдаемый эффект соотносится с принципами аккомодации – формирования ориентировочной реакции путем сличения стимула со следами предшествующих раздражителей. Этот механизм служит пусковым для адаптивных рефлекторных и нейрохимических реакций, способствующих регрессу болевого синдрома, нормализации мышечного и сосудистого тонуса. В свою очередь, форма подаваемых сигналов согласуется с динамикой изменения электрического сопротивления (импеданса) в подэлектродных участках дермы. При этом, благодаря вариации параметров электрических импульсов снижается эффект привыкания тканей к действию фактора, обеспечивая пролонгацию действия [7].

Во многом это достигается за счет формы сигнала, близкой к нейро импульсу, причем вне наличия постоянной составляющей, а также многовариантностью пачек импульсов в дозированном и постоянном режимах. Наряду с этим следует выделить высокоамплитудное и низкочастотное воздействие, обеспечивающее, при проникновении импульса в глубину кожи не более 1 мм, возбуждение всех типов нервных волокон. Важной характеристикой метода является наличие эффективной биологической обратной связи по изменению кожного импеданса [6,10].

Наблюдаемые эффекты укладываются в общую канву аккомодации – ответа на новизну сигнала и формирования ориентировочной реакции не на него собственно, а на результат сличения характеристик каждого последующего со следами предшествующих раздражителей. Контур информационного отпечатка при повторении раздражителя фиксирует все параметры сигнала и, соответственно, изменяется частота колебаний контура. Формируемое в последующем увеличение емкости подэлектродных тканей обуславливает уменьшение частоты импульсов переменного тока [7]. Дозированный при этом режим воздействия позволяет автоматически отключать воздействие при достижении некоторого значения импеданса.

В ходе ЧЭНС вариация возбуждающего импульса, связанная с меняющимся электрическим сопротивлением кожи, позволяет проводить

мониторинг импеданса кожи в поиске зон, отличающихся по электрическим характеристикам от окружающих участков. Дополнительная обработка этих областей, обозначаемых как латентные триггерные зоны, позволяет повысить эффективность воздействия [6]. И, если исходно преобладают реакции нервной системы в виде медленного регулирующего действия, то в дальнейшем они сменяются гуморальными факторами поддержания ответа.

Таким образом, основу лечебного действия метода составляют многоуровневые рефлекторные и нейрохимические реакции, запускающие каскад регуляторных и адаптационных механизмов организма [6,7].

В качестве иллюстрации на рис. 2 изображен аппарат Вертебра-02, используемый в комплексной коррекции проявлений дорсопатий.



Рис. 2. Устройство ДЭНАС-Вертебра-02

Конструкция прибора позволяет осуществлять лечебное воздействие в широком диапазоне: так, сочетание высокой интенсивности и частоты сигналов (60 Гц) обеспечивает противоболевой эффект, а режим «массаж», в виде чередования импульсов высокой и низкой частоты, показан при вегетососудистых нарушениях. Выбор активных зон определяется особенностями заболевания: если при вертеброгенных синдромах раздражение проводят с учетом рисунка боли, то в интернистской практике преимущественно стимулируют сегментарные зоны. Комбинация зон и точек для лечения на каждой процедуре, а также «дозировка» воздействия определяются клиническим состоянием пациента [8].

Метод *пульсогомоиндикации* (ПГИ), обозначаемый как «оксигемометрия в нескольких отведениях», реализуется при помощи аппаратно-программного комплекса. Здесь учитываются сдвиги функциональной напряженности организма под влиянием

кратковременных, преимущественно электромагнитных нагрузок, обеспечивая, по принципу обратной связи, оптимизацию параметров коррекции [4,5]. Сами измерения базируются на принципе синхронизации двухсекундных аппликаций тестируемых нагрузок и ряда основных параметров функционирования сердечно-сосудистой системы [5].

Методически на вентральной и дорзальной поверхностях каждой из дистальных фаланг пальцев кисти располагают по два датчика – источника стимуляции красного или инфракрасного света и воспринимающего фотоэлемента. В результате количество света, не поглощенного тканями, отображается в виде специфических графиков (рис. 3).

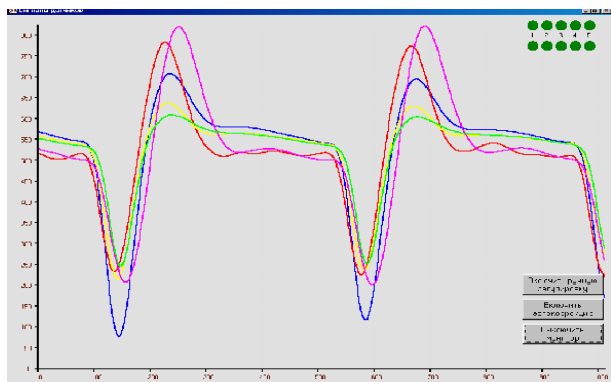


Рис. 3. Одновременные кривые поглощения света гемоглобином крови в трех отведениях. *Примечание:* по вертикальной оси – количество света, попавшее на фотоприемник, по горизонтальной – время

В этом случае речь идет о компьютерном анализе полученных данных, с подсчетом числовых значений (иначе, индикаторов кровотока), обеспечивающих характеристику отдельных аспектов функционирования как сердечно-сосудистой системы, так и организма в целом. Основными индикаторами здесь являются пульс (P) – количество пиков давления на фото плетизмограмме за минуту, и динамическая *вариабельность пульсовых интервалов* (Pv), длина которых изменяется от 760 до 820 миллисекунд. Это позволяет, в свою очередь, путем определенных расчетов оценить степень напряжения регуляторных механизмов. Естественным следствием этого является оптимизация параметров терапевтического воздействия, способствующая активации защитно-приспособительных и компенсаторных механизмов организма [5].

Заключение. В целом, эффект представленных техник во многом определяется «энергетическим бюджетом» организма [6]. А так как работа любой функциональной системы выполняется на предельно низком энергетическом потенциале, можно утверждать, что высокоэнергетическая стимуляция не только не повышает, а угнетает отдельные функции. Анализ закономерностей ответных реакций организма на действие различных факторов позволяют

выдвинуть заключение о превалирующем биологическом значении действия стимулов низкой и сверхнизкой интенсивности [6].

В данном аспекте представляется важным постулат – «углубление знаний об информационном механизме действия лечебных физических факторов будет все более создавать предпосылки для уменьшения дозировок физических воздействий и на смену нынешней физиотерапии, основанной на энергетических подходах, придет информационная физиотерапия» [9].

Литература / References

1. Агасаров Л.Г. Руководство по рефлексотерапии: учебное пособие, УМО. М., 2001. 304 с. / Agasarov L.G. Rukovodstvo po refleksoterapii: uchebnoe posobie, UMO [Manual of reflexology: a textbook, teaching support]. MOSCOW; 2001. Russian.
2. Агасаров Л.Г. Рефлексотерапия при распространенных заболеваниях нервной системы. М., 2017. 240 с. / Agasarov L.G. Refleksoterapiya pri rasprostranennykh zabolovaniyakh nervnoi sistemy [Reflexotherapy for common diseases of the nervous system]. Moscow; 2017. Russian.
3. Агасаров Л.Г., Бобровницкий И.П., Фролков Ф.К., Радзиевский С.А., Василенко А.М., Бокова И.А., Кузьмина И.В. Срез научных исследований, посвященных рефлексотерапии и традиционной медицине // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2014. №1. Публикация 3-12. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4975.pdf> (дата обращения 13.11.2014). DOI: 10.12737/6455 / Agasarov L.G., Bobrovnikii I.P., Frolov F.K., Radzievskii S.A., Vasilenko A.M., Bokova I.A., Kuz'mina I.V. Srez nauchnyh issledovaniy, posvyaschen-nyh refleksoterapii i traditsionnoi medicine [Slice of scientific research on reflexology and traditional medicine]. Vestnik novykh medicinskih tehnologii. Elektronnoe izdanie [internet]. 2014 [cited 2014 Nov 13];1[about 10 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4975.pdf>. DOI: 10.12737/6455.
4. Бокова И.А., Агасаров Л.Г. Пульсогемоиндикация в лечении больных с артериальной гипертензией // Лечащий врач. 2012. №9. С. 63–64 / Bokova I.A., Agasarov L.G. Pulsogemoindikaciya v lechenii bol'nykh s arterial'noi gipertenziei [Pulse haemoindication in the treatment of patients with arterial hypertension]. Attending physician. 2012;9:63-4. Russian.
5. Бокова И.А., Агасаров Л.Г. Инновационный комплекс коррекции постстрессовых нарушений // Лечащий врач. 2021. №5. С. 14–17 / Bokova I.A., Agasarov L.G. Innovacionny kompleks korrekcii post-stressovykh narucheniy [Innovative complex of correction of post-stress disorders]. Attending physician. 2021;5:14-7. Russian.
6. Дробышев В.А., Шпагина Л.А., Рявкин С.Ю. Клинико-функциональные аспекты лечебного применения динамической электростимуляции. Екатеринбург, 2020. 212 с. / Drobyshev V.A., Shpagina L.A., Ryavkin S.Yu. Kliniko-funkcional'nye aspekty lechnogo primeneniya dinamicheskoi elektroneirostimulyacii [Clinical and functional aspects of therapeutic application of dynamic electroneurostimulation]. Ekaterinburg; 2020. Russian.
7. Разумов А.Н., Василенко А.М., Бобровницкий И.П. Динамическая электростимуляция. Екатеринбург, 2008. 139 с. / Razumov A.N., Vasilenko A.M., Bobrovnikitsky I.P. Dinamicheskaya elektroneirostimulyaciya [Dynamic electroneurostimulation]. Ekaterinburg; 2008. Russian.
8. Свинцова Г.А. Возможности динамической электростимуляции для улучшения контроля резистентной артериальной гипертензии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2010. 20 с. / Svintsova G.A. Vozmozhnosti dinamicheskoi elektroneirostimulyacii dlya uluchsheniya kontrolya resistentnoi arterial'noi gipertonii: Avtoref. dis. [Possibilities of dynamic electroneurostimulation to improve the control of resistant arterial hypertension] [dissertation]. Moscow; 2010. Russian.
9. Улащик В.С. Общие принципы лечебно-профилактического использования физических факторов // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2003. № 5. С. 3–11 / Ulashchik V.S. Obshchie principy lechebno-profilakticheskogo ispol'zovaniya fizicheskikh faktorov // Voпр. kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkul'tury. 2003. № 5. С. 3–11 / Ulashchik V.S. Obshchie principy lechebno-profilakticheskogo ispol'zovaniya

fizicheskikh faktorov [General principles of therapeutic and preventive use of physical factors]. Issues of balneology, physiotherapy and physical therapy. 2003;5:3-11. Russian.

10. Шкляр Т.Ф., Черемхин К.Ю., Умникова М.В., Бляхман Ф.А. Методы чрескожной электронной стимуляции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (обзор) // Вестник восстановительной

медицины. 2008. №3. С. 36–40 / Shklyar TF, Cheremkhin KYu, Umnikova MV, Blyakhman FA. Metody chreskoznoi elektroneirostimulyacii v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy (obzor) [Methods of percutaneous electroneurostimulation in the treatment of cardiovascular diseases (review)]. Bulletin of Regenerative Medicine. 2008;3:36-40. Russian.

Библиографическая ссылка:

Агасаров Л.Г., Кончугова Т.В., Апханова Т.В., Дробышев В.А., Чесникова Е.И. Общие вопросы точечной электростимуляции (введение в проблему) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 82–86. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-82-86. EDN DMLDТТ.

Bibliographic reference:

Agasarov LG, Konchugova TV, Apkhanova TV, Drobyshev VA, Chesnikova EI. Obshchie voprosy tochechnoy elektrostimulyatsii (vvedenie v problemu) [General issues of spot electrical stimulation (problem introduction)]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:82-86. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-82-86. EDN DMLDТТ. Russian.



ДИНАМИКА СОСТАВА ТЕЛА БАСКЕТБОЛИСТОВ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ И РАЦИОНА ПИТАНИЯ

К.В. ВЫБОРНАЯ*, Р.М. РАДЖАБКАДИЕВ*, Д.Б. НИКИТЮК**,***

*Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи,
Устьинский пр., д. 2/14с1, г. Москва, 109240, Россия

**Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия

***Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
ул. Россолимо, д. 15/13 с.1, г. Москва, 119992, Россия

Аннотация. Цель исследования – оценка морфологического статуса студентов-баскетболистов в динамике на фоне изменения уровня физической нагрузки с параллельным введением в рацион питания пробиотиков, пребиотиков и пищевых волокон. **Материалы и методы исследования.** В проспективное рандомизированное контролируемое параллельное слепое исследование были включены баскетболисты мужского пола – члены сборной команды Московской государственной академии физической культуры. Спортсмены основной группы ($n=14$; возраст – $20,4 \pm 1,65$ года) в течение 23 дней получали синбиотик в сочетании с отрубями; спортсмены группы сравнения ($n=14$; возраст – $21,0 \pm 2,35$ года) получали по 1 капсуле плацебо, содержащей мальтодекстрин, а так же панировочные сухари. Оценка габаритных размеров, компонентного состава тела, соматотипологического профиля и водных секторов организма проводили двукратно, до начала исследования и сразу после его завершения. Статистическая значимость различий измеряемых параметров между результатами двух измерений определялась с помощью Т-критерия Вилкоксона для связанных (зависимых) выборок; уровень достоверности был признан статистически значимым при $p < 0,05$. **Результаты и их обсуждение.** На фоне изменения уровня физической нагрузки морфологический статус баскетболистов претерпел изменения, как в основной группе, так и в группе сравнения; изменения имели как достоверные различия, так и выражались тенденциями. Изменения абсолютных показателей тощей, активной клеточной и скелетно-мышечной массы имели разнонаправленные тенденции – в основной группе тощая и скелетно-мышечная масса тела снизились, в группе сравнения – увеличились; активная клеточная масса в основной группе увеличилась, в группе сравнения – снизилась. **Заключение.** Предположительно, прием синбиотика в сочетании с отрубями в основной группе не повлиял на массу тела и соотношение ее компонентов, т.к. было показано, что изменения, произошедшие у спортсменов обеих групп были схожими, несмотря на разнонаправленную тенденцию и степень достоверности различий, и являлись следствием изменения уровня физической нагрузки баскетболистов (у игроков второго состава – уменьшение физической нагрузки до 2-х тренировок в неделю; у игроков первого состава – ее увеличение из-за участия в играх баскетбольной студенческой лиги).

Ключевые слова: баскетбол, уровень физической нагрузки, морфологический статус, пробиотики, пребиотики, пищевые волокна, синбиотик, пищевые отруби, состав тела, водные сектора организма, параметры импеданса.

DYNAMICS OF THE BODY COMPOSITION OF BASKETBALL PLAYERS, TAKEN INTO ACCOUNT OF THE FEATURES OF PHYSICAL ACTIVITY AND DIET

K.V. VYBORNAYA*, R.M. RADZHABKADIEV*, D.B. NIKITYUK**,***

*Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14-1 Ustyinsky pr., Moscow, 109240, Russia

**Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str, Moscow, 117198, Russia

***I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 15/13 p.1 Rossolimo str., Moscow, 119992, Russia

Abstract. The aim of the study is to assess the morphological status of student basketball players in dynamics against the background of changes in the level of physical activity with the parallel introduction of probiotics, prebiotics and dietary fiber into the diet. **Materials and methods.** A prospective, randomized, controlled, parallel, blind study included male basketball players who are the members of the national team of the Moscow State Academy of Physical Culture. Athletes of the main group ($n=14$; age – 20.4 ± 1.65 years) received a synbiotic in combination with bran for 23 days; athletes in the comparison group ($n=14$; age – 21.0 ± 2.35 years) received 1 placebo capsule containing maltodextrin, as well as breadcrumbs. The assessment of overall dimensions, body composition, somatotypological profile and water sectors of the body was carried out twice, before the start of the study and immediately after its completion. The statistical significance of differences in measured parameters between the results of two measurements was determined using the Wilcoxon T-test for related (dependent) samples; The level of significance was considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** Against the background of changes in the level of physical activity, the morphological level of basketball players underwent changes, both in the main group and in the comparison group. The changes had both significant differences and were expressed as trends. Changes in absolute indicators of lean, active cellular and skeletal muscle mass had multidirectional trends: in the study group, lean and skeletal muscle mass decreased, in the comparison group they increased; active cell mass in the study group increased, in the comparison group it decreased. **Conclusion.** Presumably, taking a synbiotic in combination with bran in the main group did not affect body weight and the ratio of its components because it was shown that the changes that occurred in athletes of both groups were similar, despite the multidirectional trend and degree of significance of the differences, and were a consequence of changes in the level of physical activity of

basketball players (for second-team players it is reduction of physical activity to 2 training sessions per week; players of the first team have an increase in physical activity due to participation in student basketball league games).

Key words: basketball, level of physical activity, morphological status, probiotics, prebiotics, dietary fiber, synbiotic, food bran, body composition, water sectors of the body, impedance parameters.

Актуальность. В 2022-2023 годах было проведено трехкратное комплексное обследование студентов-баскетболистов. Оценивали морфологический статус (габаритные размеры и компонентный состав тела [1], тип телосложения [2]), фактическое питание [3], уровень основного обмена и суточные энергозатраты [7], гематологический [6] и иммунологический статус [8], определяли наследственную предрасположенность к алиментарно-зависимым заболеваниям методом генотипирования [9], а так же изучали особенности кишечной микробиоты [4].

При изучении кишечной микробиоты было получено представление о таксономических характеристиках и количествах строго анаэробных представителей микробиоты с потенциальными защитными свойствами, лактобацилл, бифидобактерий и метаболически высокоактивной группы *B.fragilis*, свидетельствующее о проявлении определенных дисбиотических отклонений в кишечнике [4].

Оценка питания в 2022 году выявила выраженный дефицит пищевых волокон на фоне низкого содержания общих углеводов в структуре суточной энергетической ценности рациона. Установлено, что рацион питания был несбалансирован и отличался высокой долей общего жира от энергетической ценности [9]. Рекомендации, данные спортсменам в 2022 г., по увеличению потребления традиционных пищевых продуктов, являющихся источниками пищевых волокон, не привели к положительному результату, и при обследовании в 2023 г. нарушения рациона остались такими же [3].

Данные о составе кишечной микробиоты (2022 г.) и несбалансированности пищевого рациона (2022, 2023 гг.) продиктовали необходимость выбора подходов к нутритивной коррекции выявленных нарушений [3,4,9].

Спортсменам было рекомендовано принимать специализированные пищевые продукты, содержащие пищевые волокна, а так же лакто- и бифидобактерии с целью нормализации микробиоты и содержания пищевых волокон в рационе на уровне, нормируемом в рекомендательных нормативных документах.

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с введением в рацион комбинации пребиотиков, пробиотиков и пищевых волокон. Было показано, что после их введения достоверно увеличилось содержание пищевых волокон в рационе основной группы [3].

При изучении влияния сочетанного действия пребиотиков, пробиотиков и пищевых волокон на гематологические показатели баскетболистов было показано, что в основной группе по завершению исследования наблюдалось достоверное увеличение

количества тромбоцитов; по другим гематологическим показателям статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения выявлено не было. Однако, в обеих группах по завершении исследования (по сравнению с данными показателями у спортсменов до начала исследования) было обнаружено достоверное снижение средней концентрации гемоглобина в эритроците, что стало следствием интенсивной *физической нагрузки* (ФН) к концу периода исследования, а так же достоверное увеличение относительного содержания базофильных лейкоцитов, что свидетельствует о возможной аллергизации организма [6].

При изучении влияния про- и пребиотиков и пищевых волокон на цитокиновый профиль спортсменов было показано, что пробиотики и пребиотические компоненты снизили интенсивность воспаления мышц после физических нагрузок, оказав влияние на механизмы цитокиновой регуляции репаративных процессов. Полученные изменения цитокинового профиля у спортсменов основной группы отражали различные этапы восстановления структуры и функции мышечной ткани при активных физических нагрузках [7].

В данной работе была изучена динамика морфологического статуса (оценка изменений габаритных размеров тела, компонентного состава тела, водных секторов организма и соматотипологического статуса) спортсменов-баскетболистов, употреблявших пробиотики, пребиотики и пищевые волокна.

Цель исследования – оценка морфологического статуса студентов-баскетболистов в динамике на фоне изменения уровня физической нагрузки с параллельным введением в рацион питания пробиотиков, пребиотиков и пищевых волокон.

Материалы и методы исследования. В проспективное рандомизированное контролируемое параллельное слепое исследование были включены баскетболисты мужского пола – члены сборной команды МГАФК (*Московской государственной академии физической культуры*), обучающихся в ФГБОУ ВО МГАФК (п.г.т. Малаховка, МО, Россия) по программе «Спортивная подготовка по виду спорта «баскетбол», тренерско-преподавательская деятельность в образовании».

Баскетбольная мужская студенческая команда МГАФК является ежегодным участником турниров студенческой лиги ВТБ и лиги Белова, организуемых АСБ (*ассоциация студенческого баскетбола*) – национальной студенческой спортивной ассоциацией, которая проводит официальный студенческий чемпионат России по баскетболу. Баскетбольная мужская студенческая команда МГАФК является четырехкратным победителем (сезоны 2016/2017, 2017/2018,

2018/2019, 2019/2020) студенческой лиги ВТБ (спонсор лиги с 2016 по 2019 года – банк ВТБ, ранее Внешторгбанк), трехкратным победителем (сезоны 2020/2021, 2021/2022, 2022/2023) студенческой лиги РЖД (спонсор лиги с 2020 по н.в. – Холдинг Российские железные дороги), шестикратным золотым призером (сезоны 2011/12, 2012/13, 2013/14, 2016/17, 2018/19, 2020/21), четырехкратным серебряным призером (сезоны 2008/09, 2009/10, 2014/15, 2017/18) и двукратным бронзовым призером (сезоны 2010/11, 2015/16) суперфинала чемпионата АСБ.

Состав команды в апреле 2023 года был следующий: $n=28$, возраст $20,8 \pm 2,04$ года; min 18 лет, max 24 года (данные по возрасту в статье представлены в виде Среднее \pm Стандартное отклонение). В исследовании приняли участие игроки первого и второго командного составов. В основную группу ($n=14$; возраст – $20,4 \pm 1,65$ года) и в группу сравнения ($n=14$; возраст – $21,0 \pm 2,35$ года) было включено поровну игроков из первого и второго командных составов.

Особенностью фона проведенного исследования является повышение или снижение уровня ФН в связи с изменением в тренировочно-соревновательной деятельности команды. У игроков всей команды количество тренировок снизилось до двух в неделю. При этом игроки первого состава участвовали в четвертьфинальных, полуфинальных и финальных играх турниров студенческой лиги, что сопровождалось увеличением уровня ФН. Игроки второго состава в играх не участвовали, что сопровождалось снижением уровня ФН.

Критерии включения: мужской пол, возраст от 18 до 24 лет; обучение в ФГБОУ ВО МГАФК в бакалавриате или магистратуре, занятия баскетболом по 4-6 тренировок в неделю не менее 3-х лет, ознакомление с протоколом исследования, подписанное спортсменами информированное согласие, отсутствие на момент включения в исследование острых инфекционных заболеваний и/или обострения хронических заболеваний.

Критерии исключения из исследования: развитие острого инфекционного заболевания, обострение хронических заболеваний, травма (перелом) в течение 3-х месяцев или растяжение связок в течение 1 предшествующего исследованию месяца, отказ спортсмена от участия в исследовании.

Спортсмены основной группы в течение 23 дней получали 1 раз в сутки по 1 капсуле синбиотика Максифлор® (изготовлен ООО «В-МИН+» по заказу ООО «СТМФАРМ», Российская Федерация, свидетельство о государственной регистрации № KZ.16.01.98.003. E.001068.12.19 от 19.12.2019 г. ТУ 10.89.19-076-27389948-2019). Содержание компонентов в суточной порции (1 капсула): пробиотических микроорганизмов $\geq 1,31 \times 10^{10}$ КОЕ, в том числе *Lactobacillus* не менее $2,51 \times 10^9$ КОЕ, *Bifidobacterium* – не менее $1,00 \times 10^{10}$ КОЕ, молочнокислых

микроорганизмов – $4,97 \times 10^8$ КОЕ, пребиотического компонента (фруктоолигосахаридов) – 110,6 мг. Вторым продуктом являлись «Кукурузные отруби» (Российская Федерация) – 44 г/сут, в качестве источника пищевых волокон (14 г/сут), арабиногалактанов (963 мг) и арабиноксиланов. Спортсмены группы сравнения получали по 1 капсуле плацебо, содержащей мальтодекстрин, и панировочные сухари (44 г/сут) с содержанием пищевых волокон – 3 г и арабиногалактанов 180 мг. Разница в энергетической ценности вводимых в основной рацион питания продуктов составила 5 ккал/сут. Все спортсмены, включенные в исследование, завершили его в установленные сроки.

Протокол исследования (№ 11 от 15.12.2021 г. в рамках выполнения ФНИ № FGMF-2022-0004) был одобрен этическим комитетом ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

Оценку габаритных размеров, компонентного состава тела, соматотипологического профиля и водных секторов организма проводили двукратно, до начала исследования и сразу после его завершения. Методом антропометрии измеряли длину тела (ДТ (см)), массу тела (МТ (кг)), обхват тали (ОТ (см)), обхват бедер (ОБ (см)), рассчитывали величины индексов физического развития (ИФР): индекс отношения ОТ к ОБ (ИТБ) и индекс массы тела (ИМТ (кг/кв.м)) [4].

Методом биоимпедансометрии с помощью биоимпедансного анализатора ABC-01 МЕДАСС (ООО НТЦ «МЕДАСС», Россия) (далее – БИ анализатор ABC-01) оценивали параметры биоимпеданса (активное сопротивление на частоте 50 герц (R_{50} (Ом)) и 5 герц (R_5 (Ом)), реактивное сопротивление на частоте 50 герц (X_{c50} (Ом)) и 5 герц (X_{c5} (Ом)), значение фазового угла на частоте 50 герц (Φ_{i50} (град.)), значение фазового угла на частоте 5 герц (Φ_{i5} (град.)), значение общего фазового угла (Фаз.угол 50 кГц (град.)); параметры компонентного состава тела (жировая масса (ЖМ (кг)), доля жировой массы (доля ЖМ (%)), тощая масса (ТМ/ТМТ (кг)), доля тощей массы тела (доля ТМ/доля ТМТ (%)), активная клеточная масса (АКМ (кг)), доля активной клеточной массы тела от ТМТ (доля АКМ (% от ТМТ)), доля активной клеточной массы тела от МТ (доля АКМ (% от МТ)), скелетно-мышечная масса (СММ (кг)), доля скелетно-мышечной массы тела от ТМТ (доля СММ (% от ТМТ)), доля скелетно-мышечной массы тела от МТ (доля СММ (% от МТ)); параметры основного обмена (величина основного обмена в сутки (Осн.Обм. (ккал/сут)), удельная величина основного обмена на единицу площади тела в сутки (Уд.Обм. (ккал/сут/кв.м)); параметры водных секторов организма (общая вода организма (Вода (кг)), доля общей воды от МТ (% ОВО от МТ), внеклеточная вода (Внекл. Вода (кг)), доля внеклеточной воды от МТ (% ВнекВ от МТ), внутриклеточная вода (Внутрикл.Вода (кг)), доля внутриклеточной воды от МТ (% ВнуткВ от МТ), индекс гидратации, основанный на отношении показателей внеклеточной и

внутриклеточной воды (Внек/Внук); вручную рассчитывали индекс гидратации, основанный на соотношении внеклеточной воды к общей воде организма (Внек/ОВО)); балльные значения компонентов соматотипа для определения соматопрофиля по схеме Хит-Картер (эндоморфный компонент (ENDO), мезоморфный компонент (MESO), эктоморфный компонент (ECTO)), а так же некоторых индексов вышеописанных показателей (индекс мезоморфии к значению фазового угла на частоте 50 герц (MESO*Phi50), индекс жировой массы на единицу площади тела (ИЖМ (кг/кв.м)), индекс тощей массы на единицу площади тела (ИТМ (кг/кв.м)), индекс активной клеточной массы на единицу площади тела (ИАКМ (кг/кв.м)), индекс скелетно-мышечной массы на единицу площади тела (ИСММ (кг/кв.м)) [2,3].

Статистический анализ. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выявлено ненормальное распределение выборок по половине изученных показателей, на основании чего было принято решение об использовании непараметрических методов статистики для ненормально распределенных выборок. Статистическая значимость различий определялась с помощью *T*-критерия Вилкоксона для связанных (зависимых) выборок (табл. 1, 2, 3). Статистические расчеты проводились с помощью пакета *Statistica 12* (StatSoft, США) и программы *Microsoft Excel*. Уровень достоверности был признан статистически значимым при $p < 0,05$. Построение графиков – с помощью программы *Microsoft Excel* [1,5].

Таблица 1

Динамические данные оценки показателей, измеренных методами антропометрии и биоимпедансометрии, у баскетболистов на фоне изменения уровня физической нагрузки и проведения исследования

№	Измеряемый показатель	Команда 2023 года (апрель), n=28	Команда 2023 года (май), n=28	Изменение	Уровень достоверности <i>P</i>
1	ДТ (см)	188,0 [184,3; 192,0]	188,0 [184,3; 192,0]		
2	МТ (кг)	83,8 [78,6; 89,3]	84,7 [80,3; 89,7] *	↑	0,002104
3	ОТ (см)	82,0 [78,3; 83,0]	84,0 [81,5; 87,0] *	↑	0,000032
4	ОБ (см)	100,0 [97,0; 101,5]	102,5 [99,0; 105,0] *	↑	0,000032
5	ИТБ	0,82 [0,80; 0,83]	0,82 [0,81; 0,86] *	↑	0,006089
6	R50 (Ом)	436,3 [427,1; 462,9]	456,9 [430,9; 490,6] *	↑	0,001433
7	Xc50 (Ом)	60,3 [57,7; 61,8]	63,9 [59,5; 68,9] *	↑	0,003829
8	Phi50 (град.)	7,7 [7,4; 8,0]	7,9 [7,5; 8,3]	↑	0,096451
9	R5 (Ом)	522,4 [508,8; 541,8]	541,5 [518,2; 588,5] *	↑	0,001433
10	Xc5 (Ом)	29,7 [28,4; 32,1]	34,3 [31,1; 37,4] *	↑	0,000157
11	Phi5 (град.)	3,3 [3,1; 3,5]	3,6 [3,3; 3,9] *	↑	0,000206
12	Фаз.угол 50 кГц (град.)	7,7 [7,4; 8,0]	7,9 [7,5; 8,3]	↑	0,098754
13	ИМТ (кг/кв.м)	24,3 [22,5; 25,0]	24,4 [22,7; 25,2] *	↑	0,019942
14	ЖМ (кг)	13,6 [11,3; 14,8]	14,8 [12,8; 17,6] *	↑	0,000103
15	Доля ЖМ (%)	15,7 [13,9; 17,3]	18,0 [16,0; 19,9] *	↑	0,013921
16	ТМ (кг)	71,0 [67,4; 74,8]	70,2 [66,1; 73,9] *	↓	0,000172
17	Доля ТМ (%)	84,3 [82,8; 86,1]	82,0 [80,1; 84,0]	↓	0,418869
18	АКМ (кг)	43,5 [41,5; 46,2]	42,8 [40,6; 46,2]	↓	0,086463
19	Доля АКМ (% от ТМТ)	61,4 [59,9; 62,4]	62,2 [60,6; 63,3] *	↑	0,006285
20	Доля АКМ (% от МТ)	51,9 [50,5; 53,5]	50,8 [48,2; 52,7] *	↓	0,002021
21	СММ (кг)	39,4 [37,3; 41,6]	38,3 [36,1; 40,6] *	↓	0,000078
22	Доля СММ (% от ТМТ)	55,4 [55,1; 55,7]	54,8 [54,6; 55,3] *	↓	0,000130
23	Доля СММ (% от МТ)	46,6 [45,4; 47,9]	45,0 [43,6; 46,5]	↓	0,425452
24	Осн.Обм. (ккал)	1989,0 [1925,0; 2073,5]	1969,0 [1897,5; 2075,5] *	↓	0,031537
25	Уд.Обм. (ккал/кв.м)	948,5 [914,0; 961,5]	936,5 [903,0; 958,0] *	↓	0,012469
26	Вода (кг)	52,0 [49,4; 54,8]	51,4 [48,4; 54,1] *	↓	0,000206
27	% ОВО от МТ	61,7 [60,6; 63,0]	60,1 [58,6; 61,5] *	↓	0,007209
28	Внекл.Вода (кг)	20,5 [19,5; 21,6]	20,3 [19,0; 21,2] *	↓	0,000157
29	% ВнекВ от МТ	24,2 [23,9; 24,8]	23,5 [23,2; 24,1] *	↓	0,039664
30	Внутрикл.Вода (кг)	31,4 [30,0; 33,1]	31,0 [29,4; 32,9] *	↓	0,000751
31	% ВнукВ от МТ	37,5 [36,8; 38,4]	36,6 [35,4; 37,4] *	↓	0,042698
32	Внек/Внук	0,648 [0,646; 0,659]	0,644 [0,639; 0,652]	↓	0,110937
33	Внек/ОВО	0,393 [0,392; 0,397]	0,392 [0,390; 0,395] *	↓	0,000137
34	ENDO	3,4 [3,1; 3,7]	3,7 [3,4; 4,0]	↑	0,532201
35	MESO	4,8 [4,3; 5,2]	4,6 [4,4; 5,1] *	↓	0,027929
36	ECTO	2,9 [2,3; 3,4]	2,8 [2,2; 3,3]	↓	0,236369
37	MESO*Phi50	36,6 [32,3; 41,0]	36,8 [34,2; 41,5] *	↑	0,000188
38	ИЖМ (кг/кв.м)	3,8 [3,3; 4,2]	4,4 [3,8; 4,9] *	↑	0,004414
39	ИТМ (кг/кв.м)	20,2 [19,2; 21,1]	19,9 [18,7; 20,6]	↓	0,449178
40	ИАКМ (кг/кв.м)	12,4 [11,7; 12,9]	12,3 [11,8; 12,9] *	↓	0,001131
41	ИСММ (кг/кв.м)	11,3 [10,6; 11,7]	10,9 [10,3; 11,4]	↓	0,110937

Примечание: курсивом в последней колонке таблицы – значимые уровни достоверности различий; * – достоверно значимые различия показателей в динамике за месяц в целом для всей команды (при $p < 0,05$) для попарно связанных показателей по критерию Вилкоксона; данные представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]

Таблица 2

Динамические данные оценки показателей, измеренных методами антропометрии и биоимпедансометрии, у баскетболистов основной группы на фоне изменения уровня физической нагрузки и проведения исследования

№	Измеряемый показатель	Команда 2023 года (апрель), опытная группа, n=14	Команда 2023 года (май), опытная группа, n=14	Изменение	Уровень достоверности P
1	ДТ (см)	190,3 [184,6; 195,0]	191,3 [184,6; 195,0]		
2	МТ (кг)	87,8 [79,1; 89,7]	87,5 [80,4; 90,6]	↓	0,208414
3	ОТ (см)	81,5 [78,5; 85,0]	84,0 [82,0; 87,0] *	↑	0,001474
4	ОБ (см)	100,3 [98,0; 102,0]	102,5 [99,0; 105,0]	↑	0,064040
5	ИТБ	0,81 [0,80; 0,83]	0,83 [0,79; 0,86] *	↑	0,000982
6	R50 (Ом)	434,3 [421,6; 460,5]	455,1 [433,1; 488,5] *	↑	0,001523
7	Xc50 (Ом)	60,0 [57,4; 62,9]	64,3 [60,3; 70,5]	↑	0,055534
8	Phi50 (град.)	7,7 [7,2; 8,0]	8,1 [7,5; 8,4]	↑	0,108810
9	R5 (Ом)	518,1 [507,1; 541,0]	539,5 [523,6; 588,8] *	↑	0,000982
10	Xc5 (Ом)	30,3 [26,9; 31,8]	33,9 [31,4; 39,4] *	↑	0,000982
11	Phi5 (град.)	3,2 [3,0; 3,4]	3,6 [3,4; 3,9] *	↑	0,001523
12	Фаз.угол 50 кГц (град.)	7,7 [7,2; 8,1]	8,1 [7,5; 8,4]	↑	0,055534
13	ИМТ (кг/кв.м)	24,4 [22,6; 25,0]	24,4 [22,3; 25,2]	-	0,286004
14	ЖМ (кг)	12,9 [10,5; 16,1]	14,8 [12,6; 17,5] *	↑	0,000982
15	Доля ЖМ (%)	15,5 [13,2; 17,1]	17,7 [16,2; 20,0] *	↑	0,000982
16	ТМ (кг)	73,6 [66,9; 75,6]	71,2 [65,6; 73,9] *	↓	0,001225
17	Доля ТМТ (%)	84,5 [82,9; 86,8]	82,3 [80,0; 83,8] *	↓	0,000982
18	АКМ (кг)	44,3 [41,6; 46,5]	43,7 [41,1; 46,7]	↓	0,683239
19	Доля АКМ (% от ТМТ)	61,4 [59,1; 62,6]	62,7 [60,4; 63,8] *	↑	0,047991
20	Доля АКМ (% от МТ)	51,9 [50,5; 54,7]	51,7 [48,1; 52,7]	↓	0,198124
21	СММ (кг)	40,6 [37,9; 41,9]	38,6 [36,0; 40,7] *	↓	0,001225
22	Доля СММ (% от ТМТ)	55,3 [55,1; 55,7]	54,8 [54,5; 55,1] *	↓	0,000982
23	Доля СММ (% от МТ)	46,8 [45,6; 48,4]	45,1 [43,4; 46,2] *	↓	0,000982
24	Осн.Обм. (ккал)	2014,5 [1930,0; 2086,0]	1995,5 [1914,0; 2090,0]	↓	0,706427
25	Уд.Обм. (ккал/кв.м)	944,0 [881,0; 965,0]	947,5 [886,0; 960,0]	↑	0,234812
26	Вода (кг)	53,9 [49,0; 55,4]	52,1 [48,0; 54,1] *	↓	0,001523
27	% ОВО от МТ	61,9 [60,7; 63,6]	60,3 [58,6; 61,3] *	↓	0,000982
28	Внекл.Вода (кг)	21,2 [19,4; 21,9]	20,5 [18,8; 21,2] *	↓	0,000982
29	% ВнекВ от МТ	24,4 [23,9; 25,0]	23,5 [23,1; 24,0] *	↓	0,000982
30	Внутрикл.Вода (кг)	32,7 [29,7; 33,5]	31,6 [29,3; 32,9] *	↓	0,023130
31	% ВнукВ от МТ	37,6 [36,9; 38,5]	36,7 [35,3; 37,3] *	↓	0,007631
32	Внек/Внук	0,652 [0,647; 0,664]	0,643 [0,638; 0,651] *	↓	0,003511
33	Внек/ОВО	0,395 [0,392; 0,399]	0,392 [0,390; 0,394] *	↓	0,006319
34	ENDO	3,4 [2,7; 3,7]	3,7 [3,0; 4,1] *	↑	0,000982
35	MESO	4,8 [4,0; 5,0]	4,7 [3,9; 5,0]	↓	0,064040
36	ECTO	2,8 [2,4; 3,4]	2,9 [2,3; 3,4]	↑	0,382553
37	MESO*Phi50	35,6 [30,9; 40,0]	36,6 [33,5; 41,1]	↑	0,470338
38	ИЖМ (кг/кв.м)	3,8 [2,8; 4,2]	4,4 [3,3; 4,9] *	↑	0,000982
39	ИТМ (кг/кв.м)	20,2 [19,4; 20,9]	20,0 [18,7; 20,5] *	↓	0,001474
40	ИАКМ (кг/кв.м)	12,6 [11,6; 12,8]	12,5 [11,8; 12,9]	↓	0,753611
41	ИСММ (кг/кв.м)	11,3 [10,5; 11,7]	11,0 [10,0; 11,3] *	↓	0,001474

Примечание: курсивом в последней колонке таблицы – значимые уровни достоверности различий;

* – достоверно значимые различия показателей в динамике за месяц для спортсменов основной группы (при p<0,05) для попарно связанных показателей по критерию Вилкоксона; данные представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]

Результаты и их обсуждение. В табл. 1, 2 и 3 представлены данные двух обследований с интервалом между обследованиями 1 месяц на фоне приема синбиотики Максифлор® и кукурузных отрубей в основной группе и привычного пищевого рациона с добавлением плацебо и пшеничных сухарей в группе сравнения. Представлены динамические изменения состава тела, как в общем в команде (табл. 1), так и при разделении на основную группу (табл. 2) и группу сравнения (табл. 3).

Было показано, что в целом за месяц в команде произошли некоторые значимые изменения в измеряемых показателях. Достоверно увеличились габаритные размеры тела: МТ, ОТ, ОБ, а так же значения ИФР: ИТБ и ИМТ; достоверно увеличились первичные показатели импеданса: R50, Xc50, R5, Xc5 и Phi5;

достоверно увеличились показатели компонентного состава тела: ЖМ, доля ЖМ, доля АКМ от ТМТ (табл. 1, рис. 1).

Достоверно уменьшились такие показатели компонентного состава тела как ТМ, доля АКМ от МТ, СММ и доля СММ от ТМТ; достоверно уменьшились абсолютные и относительные показатели основного обмена; достоверно уменьшились показатели водных секторов организма: Вода, % ОВО от МТ, Внекл.Вода, % ВнекВ от МТ, Внутрикл.Вода, % ВнукВ от МТ, а так же индекса гидратации организма: Внек/ОВО (табл. 1, рис. 1). Достоверно уменьшился балл компонента соматотипа MESO, балл компонента ENDO повысился, но недостоверно, балл компонента ECTO недостоверно понизился. Достоверно увеличились значения индекса жировой массы и индекса

*MESO*Phi50*; достоверно снизилось значение индекса активной клеточной массы (табл. 1).

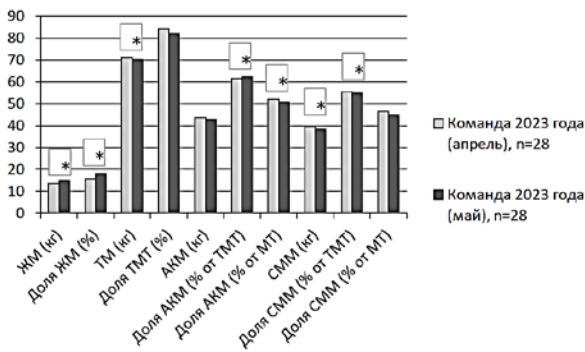


Рис. 1. Изменение некоторых показателей состава тела всех игроков баскетбольной команды (n=28) на фоне изменения уровня физической нагрузки и проведения исследования

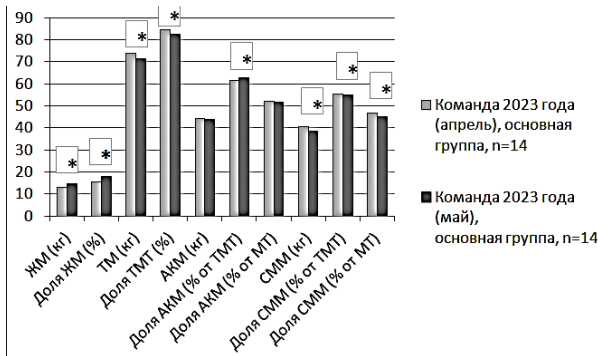


Рис. 2. Изменение некоторых показателей состава тела баскетболистов основной группы (n=14) на фоне изменения уровня физической нагрузки и проведения исследования

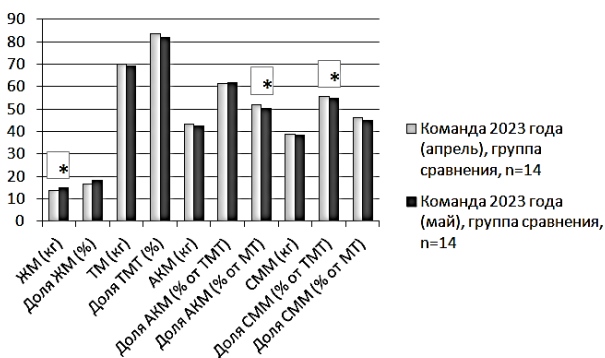


Рис. 3. Изменение некоторых показателей состава тела баскетболистов группы сравнения (n=14) на фоне изменения уровня физической нагрузки и проведения исследования

Показано, что изменения в габаритных размерах, компонентном составе тела и в показателях водных секторов и гидратации организма произошли как в основной группе, так и в группе сравнения, однако, как сами изменения были разнонаправленные, так и достоверность изменений была различная (табл. 2, 3, 4, рис. 2, 3, 4).

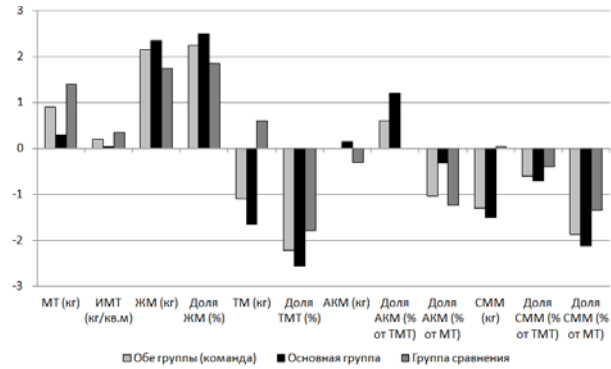


Рис. 4. Динамика массы тела и компонентного состава тела баскетболистов на фоне изменения уровня физической нагрузки и проведения исследования (как в команде в целом, так и при разделении на основную группу и группу сравнения)

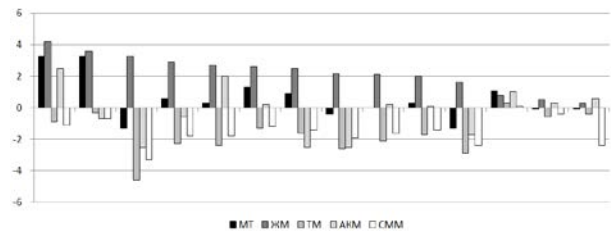


Рис. 5. Индивидуальные изменения показателей общей массы тела, жировой, тощей, активной клеточной и скелетно-мышечной массы спортсменов основной группы

В основной группе достоверно увеличились показатели ОТ и ИТБ, а так же показатели импеданса: *R50*, *R5*, *Xc5*, *Phi5*, и показатели состава тела: ЖМ, доля ЖМ и доля АКМ от ТМТ (табл. 2, рис. 2).

Достоверно снизились следующие показатели состава тела: ТМТ, доля ТМТ, и доля СММ от ТМТ и от МТ (табл. 2, рис. 2), достоверно уменьшились абсолютные и относительные показатели водных секторов организма, а так же оба индекса гидратации организма. Недостоверно уменьшился показатель доли АКМ от МТ, недостоверно уменьшился показатель ВОО и увеличился показатель удельной ВОО. Достоверно увеличился балл компонента *ENDO*, недостоверно уменьшился балл компонента *MESO* и увеличился балл компонента *ECTO*. Достоверно увеличилось значение индекса ЖМ, уменьшилось значение индексов ТМ и СММ, недостоверно снизилось значение индекса АКМ (табл. 2).

В группе сравнения достоверно увеличились показатели МТ, ОТ, ОБ, ИТБ, ИМТ; достоверно увеличился показатель ЖМ, недостоверно увеличился показатель доли ЖМТ; Достоверно уменьшились показатели доли АКМ от МТ и доли СММ от ТМ; недостоверно уменьшились показатели ТМ, доли ТМ, АКМ, доли АКМ от ТМ, СММ и доли СММ от МТ, недостоверно уменьшились абсолютные показатели водных секторов организма (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3

Динамические данные оценки показателей, измеренных методами антропометрии и биоимпедансометрии, у баскетболистов группы сравнения на фоне изменения уровня физической нагрузки и проведения исследования

№	Измеряемый показатель	Команда 2023 года (апрель), контрольная группа, n=14	Команда 2023 года (май), контрольная группа, n=14	Изменение	Уровень достоверности P
1	ДТ (см)	186,9 [184,0; 188,0]	186,9 [184,0; 188,0]		
2	МТ (кг)	83,1 [78,0; 85,0]	83,7 [80,1; 88,2] *	↑	0,003511
3	ОТ (см)	82,0 [78,0; 83,0]	83,5 [81,0; 86,0] *	↑	0,002105
4	ОБ (см)	100,0 [95,0; 101,0]	102,5 [97,0; 105,0] *	↑	0,004193
5	ИТБ	0,82 [0,81; 0,83]	0,82 [0,81; 0,85] *	↑	0,030985
6	R50 (Ом)	439,1 [428,3; 476,6]	470,1 [426,1; 492,7]	↑	0,509798
7	Xc50 (Ом)	60,3 [59,6; 61,1]	62,5 [58,7; 68,5]	↑	0,729891
8	Phi50 (град.)	7,7 [7,7; 7,9]	7,8 [7,6; 8,2]	↑	0,875291
9	R5 (Ом)	525,1 [510,5; 551,5]	552,0 [498,2; 588,3]	↑	0,596377
10	Xc5 (Ом)	29,5 [28,7; 33,5]	34,7 [28,2; 37,0]	↑	1,851906
11	Phi5 (град.)	3,3 [3,1; 3,5]	3,5 [3,2; 3,7] *	↑	2,040236
12	Фаз.угол 50 кГц(град.)	7,7 [7,7; 7,9]	7,8 [7,6; 8,3]	↑	0,125553
13	ИМТ (кг/кв.м)	23,7 [22,4; 25,5]	23,8 [22,8; 25,4] *	↑	2,071624
14	ЖМ (кг)	13,7 [11,6; 14,5]	15,0 [13,0; 17,6] *	↑	2,103012
15	Доля ЖМ (%)	16,4 [14,7; 17,4]	18,3 [15,8; 19,8]	↑	1,946071
16	ТМ (кг)	69,9 [67,8; 71,6]	69,1 [66,5; 71,0]	↓	0,345271
17	Доля ТМТ (%)	83,6 [82,6; 85,2]	81,8 [80,1; 84,2]	↓	0,055534
18	АКМ (кг)	43,1 [41,3; 44,3]	42,5 [40,3; 44,5]	↑	0,379472
19	Доля АКМ (% от ТМТ)	61,4 [61,1; 62,0]	61,6 [60,7; 63,3]	↑	0,753684
20	Доля АКМ (% от МТ)	51,7 [50,5; 52,8]	50,3 [48,3; 52,7] *	↓	0,015654
21	СММ (кг)	38,9 [37,1; 39,9]	38,1 [36,1; 40,1]	↓	0,463072
22	Доля СММ (% от ТМТ)	55,4 [54,9; 55,7]	54,9 [54,6; 55,3] *	↓	0,038301
23	Доля СММ (% от МТ)	46,3 [45,2; 47,5]	44,9 [43,7; 46,8]	↓	0,064040
24	Осн.Обм. (ккал)	1977,5 [1920,0; 2015,0]	1958,0 [1890,0; 2021,0]	↓	0,379472
25	Уд.Обм. (ккал/кв.м)	951,0 [924,0; 958,0]	923,5 [908,0; 939,0]	↓	0,055534
26	Вода (кг)	51,2 [49,7; 52,4]	50,6 [48,7; 52,0]	↓	0,600180
27	% ОВО от МТ	61,3 [60,5; 62,4]	59,8 [58,6; 61,6]	↓	0,055534
28	Внекл.Вода (кг)	20,2 [19,5; 20,6]	19,9 [19,1; 20,6]	↓	0,683239
29	% ВнекВ от МТ	24,0 [23,8; 24,8]	23,6 [23,2; 24,2]	↓	0,075595
30	Внутрикл.Вода (кг)	31,3 [30,2; 31,8]	30,6 [29,5; 31,7]	↓	0,649644
31	% ВнукВ от МТ	37,1 [36,8; 37,9]	36,3 [35,4; 37,4] *	↓	0,035465
32	Внек/Внук	0,647 [0,644; 0,656]	0,644 [0,639; 0,663]	↓	0,729891
33	Внек/ОВО	0,393 [0,392; 0,397]	0,392 [0,390; 0,399]	↓	0,593619
34	ENDO	3,4 [3,1; 3,6]	3,6 [3,4; 4,0] *	↑	0,035465
35	MESO	4,7 [4,4; 5,4]	4,6 [4,5; 5,4]	↓	0,506746
36	ECTO	2,9 [2,1; 3,4]	2,8 [2,1; 3,2] *	↓	0,000982
37	MESO*Phi50	37,1 [34,2; 43,1]	36,9 [34,4; 42,8]	↓	0,055534
38	ИЖМ (кг/кв.м)	4,0 [3,4; 4,2]	4,3 [3,8; 4,9]	↑	0,362687
39	ИТМ (кг/кв.м)	20,2 [19,0; 21,2]	19,6 [18,7; 21,4] *	↓	0,041328
40	ИАКМ (кг/кв.м)	12,4 [11,9; 12,9]	12,2 [11,4; 12,9]	↓	0,530158
41	ИСММ (кг/кв.м)	11,3 [10,7; 11,7]	10,7 [10,3; 11,7]	↓	0,442047

Примечание: курсивом в последней колонке таблицы – значимые уровни достоверности различий; * достоверно значимые различия показателей в динамике за месяц для спортсменов группы сравнения (при p<0,05) для попарно связанных показателей по критерию Вилкоксона; данные представлены в виде Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль]

Таблица 4

Динамика массы тела и компонентного состава тела баскетболистов на фоне изменения физической активности и проведения исследования

Показатель	Вся команда (n=28)			Контрольная группа (n=14)			Опытная группа (n=14)		
	Me	min	max	Me	min	max	Me	min	max
ΔМТ (кг)	0,9	-1,3	3,3	1,4	-0,7	3,2	0,3	-1,3	3,3
ΔИМТ (кг/кв.м)	0,2	-0,7	1,0	0,4	-0,7	1,0	0,1	-0,6	0,9
ΔЖМ (кг)	2,2	-2,4	5,4	1,8	-2,4	5,4	2,4	0,3	4,2
ΔДоля ЖМ (%)	2,3	-2,8	6,2	1,9	-2,8	6,2	2,5	0,3	4,2
ΔТМ (кг)	-1,1	-4,6	2,6	0,6	-4,4	2,6	-1,6	-4,6	0,3
ΔДоля ТМТ (%)	-2,2	-6,3	2,8	-1,8	-6,3	2,8	-2,6	-4,2	-0,4
ΔАКМ (кг)	0	-2,5	2,7	-0,3	-2,1	2,7	0,2	-2,5	2,5
ΔДоля АКМ (% от ТМТ)	0,6	-2,7	4,3	0,0	-2,7	3,0	1,2	-2,0	4,3
ΔДоля АКМ (% от МТ)	-1,0	-3,3	2,8	-1,2	-3,2	2,8	-0,3	-3,3	1,8
ΔСММ (кг)	-1,3	-3,4	1,8	0,1	-3,4	1,8	-1,5	-3,3	0,1
ΔДоля СММ (% от ТМТ)	-0,6	-3,5	0,6	-0,4	-1,5	0,6	-0,7	-3,5	-0,1
ΔДоля СММ (% от МТ)	-1,9	-4,6	2,1	-1,3	-4,6	2,1	-2,1	-3,4	-0,4

Общая динамика и направленность изменений компонентного состава тела измеренных спортсменов, как в команде в целом, так и при разделении на основную группу и группу сравнения, показана в табл. 4 и на рис. 4. Показано, что показатели МТ, ИМТ, ЖМТ, доля ЖМТ, доля ТМТ от МТ, доля АКМ от ТМТ, доля АКМ от МТ, доля СММ от ТМТ и доля СММ от МТ имеют однонаправленные тенденции изменения; а показатели ТМ, АКМ и СММ – разнонаправленные тенденции.

Из рис. 5, отображающего индивидуальные изменения показателей общей массы тела, жировой, тощей, активной клеточной и скелетно-мышечной массы видно, что у всех 14-ти спортсменов основной группы жировая масса увеличилась. При этом у 8-ми спортсменов увеличилась общая масса тела, у пяти – уменьшилась, у одного осталась такая же. Количество тощей массы снизилось у 13-ти спортсменов, у одного незначительно возросла. Активная клеточная масса возросла у 5-ти спортсменов, у остальных 9-ти – уменьшилась. Скелетно-мышечная масса снизилась у 13-ти спортсменов, у одного незначительно возросла.

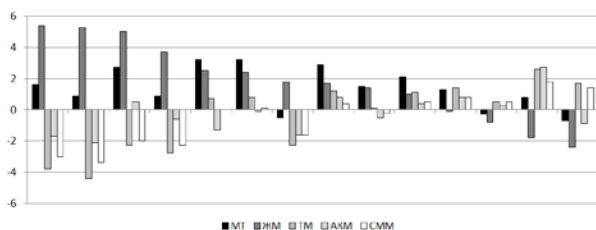


Рис. 6. Индивидуальные изменения показателей общей массы тела, жировой, тощей, активной клеточной и скелетно-мышечной массы спортсменов группы сравнения

Из рис. 6, отображающего индивидуальные изменения показателей общей массы тела, жировой, тощей, активной клеточной и скелетно-мышечной массы видно, что у 10-ти спортсменов группы сравнения жировая масса повысилась и у 4-х – снизилась. При этом у 11-ти спортсменов увеличилась общая масса тела, а у 3-х – незначительно уменьшилась. Количество тощей массы снизилось у 7-ми спортсменов, у 9-ти – возросло. Активная клеточная масса возросла у 6-ти спортсменов, у остальных 8-ти – уменьшилась. Скелетно-мышечная масса снизилась у 6-ти спортсменов, у 7-ми – повысилась, у одного осталась прежней.

Заключение. На фоне изменения уровня ФН морфологический статус студентов-баскетболистов претерпел изменения, как в основной группе, так и в группе сравнения. Изменения имели как достоверные различия, так и просто выражались тенденцией.

При оценке изменений было показано, что ТМ, АКМ и СММ имели разнонаправленные тенденции – в основной группе ТМТ и СММ снизились, в группе сравнения – увеличились; АКМ в основной группе увеличилась, а в группе сравнения – снизилась.

Предположительно, прием синбиотика в сочетании с отрубями в основной группе не повлиял на массу тела и соотношение ее компонентов, т.к. было показано, что изменения, произошедшие у спортсменов обеих групп были схожими, несмотря на разнонаправленную тенденцию и степень достоверности различий, и являлись следствием изменения уровня ФН баскетболистов (до 2-х тренировок в неделю у игроков второго состава и до участия в играх баскетбольной студенческой лиги у игроков первого состава).

Для более детальной оценки влияния комбинации пробиотиков, пребиотиков и пищевых волокон на морфологические показатели требуется проведение более длительного (не менее 2-х месяцев) исследования при соблюдении спортсменами рекомендаций по питанию. Так же желательно проводить подобного рода исследования в тренировочный (а не соревновательный) период спортивной подготовки на фоне стабильной физической нагрузки.

Финансирование: Исследование выполнено в рамках темы гос. задания № темы FGMP-2022-0004 «Разработка инновационных подходов к оптимизации питания высококвалифицированных спортсменов с целью улучшения адаптационного потенциала и спортивной формы».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Выборная К.В., Семенов М.М., Раджабканиев Р.М., Крикун Е.Н., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б. Сравнительная оценка габаритных размеров и показателей состава тела мужчин-спортсменов игровых видов спорта, специализирующихся в баскетболе, футболе и водном поло // Вестник спортивной науки. 2023. № 6. С. 46–54 / Vybornaya KV, Semenov MM, Radzhabkadiyev RM, Krikun EN, Klochkova SV, Nikityuk DB. Sravnitel'naya ocenka gabaritnykh razmerov i pokazateley sostava tela muzhchin-sportsmenov igrovyykh vidov sporta, specializiruyushchihya v basketbole, futbole i vodnom polo [Comparative assessment of overall dimensions and body composition indicators of male athletes of team sports, specializing in basketball, football and water polo]. Vestnik sportivnoy nauki. 2023;6:46-54. Russian.
2. Выборная К.В., Семенов М.М., Раджабканиев Р.М., Крикун Е.Н., Никитюк Д.Б. Сравнительная оценка соматотипологического профиля мужчин-спортсменов игровых видов спорта, определенного по схеме Хит – Картера аппаратным методом // Вестник спортивной науки. 2023. № 4. С. 44–51 / Vybornaya KV, Semenov MM, Radzhabkadiyev RM, Krikun EN, Nikityuk DB. Sravnitel'naya ocenka somatotipologicheskogo profilya muzhchin-sportsmenov igrovyykh vidov sporta, opredelennogo po skheme Hit – Kartera apparatnym metodom [Comparative assessment of the somatotypological profile of male athletes of team sports, determined according to the Heath-Carter scheme using the hardware method]. Vestnik sportivnoy nauki. 2023;4:44-51. Russian.
3. Коростелева М.М., Денисова Н.Н., Солнцева Т.Н. Возможность нутритивной коррекции рациона питания за счет специализированных пищевых продуктов // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 5 (549) Приложение. Материалы XVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России», посвященного 300-летию Российской академии наук. С. 177–178 / Korosteleva MM, Denisova NN, Solnceva TN. Vozmozhnost' nutritivnoy korrektsii raciona pitaniya za schet specializirovannykh pishchevyykh produktov [The possibility of nutritional correction of the diet through specialized food products]. Voprosy pitaniya. 2023; 92; 5: 549; Prilozhenie [Application]. Materialy XVIII Vserossiyskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Nutriciologiya i dietologiya dlya zdorov'esberezheniya naseleniya Rossii», posvyashchennogo 300-letiyu Rossijskoj akademii nauk [Proceedings of the XVIII All-Russian Congress with international participation "Nutriciology and dietetics for health saving of the population of Russia", dedicated to the 300th anniversary of the Russian Academy of Sciences]. 2023:177-8. Russian.
4. Маркова Ю.М., Розофаров А.Л. Изучение особенностей кишечной микробиоты у спортсменов-баскетболистов. Материалы V Школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» с международным участием, 2022. С. 55–58 / Markova YuM, Rozofarov AL. Izuchenie osobennostey kishhechnoy mikrobioty u sportsmenov-basketbolistov [Studying the characteristics of the intestinal microbiota in basketball athletes]. Materialy V shkoly molodykh uchenykh «Osnovy zdorovogo pitaniya i puti

profilaktiki alimentarno-zavisimyh zabolevanij» s mezhdunarodnym uchastiem [Proceedings of the V School of Young Scientists “Basics of healthy nutrition and ways of prevention of nutrition-dependent diseases” with international participation]; 2022. Russian.

5. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. Москва: Наука, 2006. 248 с. / Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev SG. Tekhnologii i metody opredeleniya sostava tela cheloveka [Technologies and methods for determining the composition of the human body]. Moscow: Nauka; 2006. Russian.

6. Мустафина О.К., Трушина Э.Н., Короткова Т.Н. Влияние пре- и пробиотиков, пищевых волокон на гематологические показатели спортсменов // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 5. С. 180–181. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-221> / Mustafina OK, Trushina EN, Korotkova TN. Vliyanie pre- i probiotikov, pishchevyh volokon na gematologicheskie pokazateli sportsmenov [The influence of pre- and probiotics, dietary fiber on the hematological parameters of athletes]. Voprosy pitaniya. 2023;92(5):180-1. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-221>. Russian.

7. Раджабкадиев Р.М., Выборная К.В., Соколов А.И., Крикун Е.Н., Никитюк Д.Б. Суточные энергозатраты спортсменов-баскетболистов в зависимости от игрового амплуа // Наука и спорт: современные тенденции. 2023. Т. 11, № 5. С. 26–33. DOI: 10.36028/2308-8826-2023-11-S-26-33 / Radzhabkadiyev RM, Vybornaya KV, Sokolov AI, Krikun EN, Nikityuk DB. Sutochnye energotraty sportsmenov-basketbolistov v zavisimosti ot igrovogo amplya [Daily energy expenditure of basketball athletes depending on their playing role]. Nauka i sport: sovremennyye tendencii. 2023;11(S):26-33. DOI: 10.36028/2308-8826-2023-11-S-26-33. Russian.

8. Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Тимонин А.Н., Мустафина О.К. Влияние комплекса пробиотических микроорганизмов и пищевых волокон на цитокиновый профиль спортсменов // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 5. С. 182–183. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-224> / Riger NA, Trushina EN, Timonin AN, Mustafina OK. Vliyanie kompleksa probioticheskikh mikroorganizmov i pishchevyh volokon na citokinovyj profil' sportsmenov [The influence of a complex of probiotic microorganisms and dietary fiber on the cytokine profile of athletes]. Voprosy pitaniya. 2023;92(5):182-3. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-224>. Russian.

9. Сорокина Е.Ю., Кобелькова И.В., Коростелева М.М. Взаимосвязь некоторых показателей пищевого статуса спортсменов с наследственной предрасположенностью к развитию алиментарно-зависимых заболеваний // Вопросы питания. 2023. Т. 92, № 5. С. 187. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-230> / Sorokina EYu, Kobel'kova IV, Korosteleva MM. Vzaimosvyaz' nekotorykh pokazatelej pishchevogo statusa sportsmenov s nasledstvennoj predraspolozhennost'yu k razvitiyu alimentarno-zavisimyh zabolevanij [The relationship of some indicators of the nutritional status of athletes with a hereditary predisposition to the development of nutrition-dependent diseases]. Voprosy pitaniya. 2023;92(5):187. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-230>. Russian.

10. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Бурляева Е.А. Использование метода комплексной антропометрии в спортивной и клинической практике: методические рекомендации. Москва: Спорт, 2018. 64 с. / Tutelyan VA, Nikityuk DB, Burlyaeva EA. Ispol'zovanie metoda kompleksnoj antropometrii v sportivnoj i klinicheskoy praktike: metodicheskie rekomendacii [Using the method of complex anthropometry in sports and clinical practice: guidelines]. Moscow: Sport; 2018. Russian.

Библиографическая ссылка:

Выборная К.В., Раджабкадиев Р.М., Никитюк Д.Б. Динамика состава тела баскетболистов с учетом особенностей физической нагрузки и рациона питания // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 87–95. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-87-95. EDN QNRWLT.

Bibliographic reference:

Vybornaya KV, Radzhabkadiyev RM, Nikityuk DB. Dinamika sostava tela basketbolistov s uchedom osobennostey fizicheskoy nagruzki i ratsiona pitaniya [Dynamics of the body composition of basketball players, taken into account of the features of physical activity and diet]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:87-95. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-87-95. EDN QNRWLT. Russian.

УДК: 616.43/45 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-96-99 EDN OSURQV

**ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ. АУТОИМУННЫЙ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЙ СИНДРОМ
(клинический случай)**

Д.В. СВИРИДОВ, Е.И. АНУФРИЕВА, А.В. МАКЕЕВА, В.И. БОЛОТСКИХ, А.А. ФИЛИН, И.А. СЕРТАКОВ

*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации, ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия*

Аннотация. Аутоиммунные полигландулярные синдромы являются редкими органными заболеваниями, которые характеризуются скрытым проявлением, наличием циркулирующих аутоантител и лимфоцитарной инфильтрацией одной или нескольких эндокринных желез с возможным дополнительным вовлечением не эндокринных органов, что в конечном итоге приводит к органной недостаточности. В статье содержится описание клинического случая аутоиммунного полигландулярного синдрома. Изучение особенностей подобных редких заболеваний может помочь облегчить практику врачей эндокринологов и повысить выявляемость данных патологий. **Материалы и методы исследования.** В качестве материала исследования использована отдельно взятая из эндокринологического отделения история болезни пациента с аутоиммунным полигландулярным синдромом. Метод исследования – описательный. **Цель работы** – оценить тяжесть течения аутоиммунного полигландулярного синдрома. **Результаты и их обсуждение.** Пациентка поступила в эндокринологическое отделение с жалобами на: умеренную слабость, легкое недомогание, непостоянное уменьшение остроты зрения в виде нечеткости, непостоянную сухость во рту, жажду. Было проведено обследование, в ходе которого выявлены сахарный диабет и хронический аутоиммунный тиреоидит. По результатам лабораторных и инструментальных методов исследования было назначено лечение. На фоне заместительной гормональной терапии состояние улучшилось. **Выводы.** В связи с тем, что сочетанные заболевания эндокринных желез встречаются в практике врача эндокринолога, то разбор клинических случаев демонстрирует важность информированности о данной патологии и позволяет провести полное обследование, направить пациента на лабораторные, инструментальные и другие дополнительные методы исследования, своевременно установить диагноз, а также назначить адекватное лечение, которое будет направлено на улучшение состояния пациента и его полное выздоровление.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит.

**DISEASES OF THE ENDOCRINE SYSTEM. AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME
(clinical case)**

D.V. SVIRIDOV, E.I. ANUFRIEVA, A.V. MAKEEVA, A.A. FILIN, I.A. SERTAKOV

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Voronezh State Medical University named after
N.N. Burdenko” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 10 Studentskaya str., Voronezh, 394036, Russian*

Abstract. Autoimmune polyglandular syndromes are rare organ diseases that are characterized by latent manifestation, presence of circulating autoantibodies, and lymphocytic infiltration of one or more endocrine glands with possible additional involvement of non-endocrine organs, which ultimately leads to organ failure. The article describes a clinical case of autoimmune polyglandular syndrome. Studying the features of such rare diseases can help facilitate the practice of endocrinologists and increase the detection of these pathologies. **Materials and methods.** The used research material is a patient’s history of autoimmune polyglandular syndrome taken separately from the endocrinological department. The research method is descriptive. **Purpose of the work** is to assess the severity of autoimmune polyglandular syndrome. **Results and their discussion.** The patient was admitted to the endocrinology department with complaints of moderate weakness, mild malaise, unstable decrease in visual acuity in the form of fuzziness, unstable dry mouth, thirst. An examination was conducted, during which diabetes mellitus and chronic autoimmune thyroiditis were detected. Based on the results of laboratory and instrumental research methods, treatment was prescribed. Against the background of hormone replacement therapy, the condition improved. **Conclusions.** Due to the fact that combined diseases of the endocrine glands occur in the practice of an endocrinologist, the analysis of clinical cases demonstrates the importance of awareness of this pathology and allows for a complete examination, sending the patient to laboratory, instrumental and other additional methods of investigation, timely establish a diagnosis, as well as prescribe adequate treatment that will be aimed at improving the patient’s condition and their complete recovery.

Keywords: autoimmune pluriglandular syndrome, diabetes mellitus, autoimmune diseases of the thyroid gland, chronic autoimmune thyroiditis.

Введение. Патологии эндокринной системы являются наиболее распространенными заболеваниями в мире. Однако, встречаются эндокринные заболевания, которые имеют нетипичное течение и клинические проявления.

К одной из эндокринопатий, которая имеет особенности этиологии и патогенеза, можно отнести

аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС), также называемый аутоиммунным полиэндокринным синдромом, который приводит к дисфункции нескольких эндокринных желез наряду с несколькими неэндокринными поражениями, такими как неврологические, дерматологические, гематологические, желудочно-кишечные и другие расстройства,

Таблица 1

все они имеют общий аутоиммунный патогенез [6,7]. Впервые данный синдром был описан в 1855 г. английским врачом эндокринологом Т. Аддисоном. Как правило АПС поражает два и более эндокринных органа и встречается трех типов: АПС 1 типа, АПС 2 типа и АПС 3 типа (рис.).

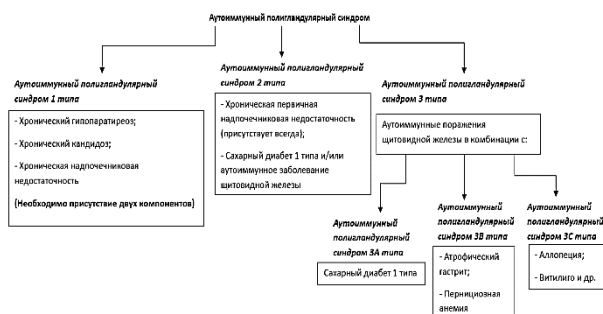


Рис. Классификация аутоиммунного полигландулярного синдрома

В основе этиологии АПС 1 типа лежат генетические изменения в гене регулятора аутоиммунного процесса, расположенного на длинном плече 21 хромосомы. АПС 1-го типа представляет собой заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся в детском возрасте и связан с мутациями AIRE и характеризуется наличием хронического кандидоза, первичной гипопункцией паращитовидных желез и первичной недостаточностью функции надпочечников [1].

АПС 2-го типа – это патологический процесс с наследственной предрасположенностью и дефектной экспрессией антигенов системы HLA (DR3/DR4, HLA-B8, MICA5.1) на клетках эндокринных желез, возникающей под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды. Характеризуется наличием хронической первичной недостаточности функции надпочечников в сочетании с поражением щитовидной железы аутоиммунного генеза. Другими более редкими компонентами этого синдрома являются гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго, аллопеция, миастения, целиакия, стеаторея, пернициозная анемия [2].

АПС 3-го типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими эндокринными и неэндокринными патологиями, которые связаны с активацией аутоантител, при отсутствии нарушения функции коры надпочечников и гипопункции паращитовидных желез [3-5].

Основной целью данного исследования является описание клинического случая аутоиммунного полигландулярного синдрома и выявление особенностей его течения.

Показатели лабораторных исследований и их значения у пациентки

Название теста	Результат	Референтный интервал	Единицы измерения
Общий анализ крови			
Количество эритроцитов (RBC)	5,150	3,4-5,2	10 ¹² /л
Количество лейкоцитов (WBC)	7,520	4,0-8,8	10 ⁹ /л
Эозинофилы (EOS)	2,0	1,0-5,0	%
Лимфоциты (LYM)	35,0	20-42	%
Количество гемоглобина (HGB)	155,0	110,0-156,0	г/л
Количество тромбоцитов (PLT)	309,0	150,0-400,0	10 ⁹ /л
Моноциты (MON)	6,0	2,0-12,0	%
Палочкоядерные нейтрофилы	1,0	1-6	%
Сегментоядерные нейтрофилы	56,0	40,0-70,0	%
Общий анализ мочи			
Эпителий плоский	Много	Отсутствует	
Эпителий переходный	Отсутствует	Отсутствует	
Лейкоциты	0-1	0-2	В поле зрения
Эритроциты неизмененные	Отсутствуют	Отсутствуют	
Эритроциты измененные	Отсутствуют	Отсутствуют	
Бактерии	Не обнаружены	Не обнаружены	
Цвет	Светло-желтый	Соломенно-желтый	
Прозрачность	Прозрачная	Прозрачная	
Относительная плотность	1.013	1.010-1.022	
Билирубин	0	Отсутствует	Мкмоль/л
Уробилиноген	1,6		Мкмоль/л
Кетоновые тела	0	Отсутствуют	Ммоль/л
Глюкоза	0	Отсутствует	Ммоль/л
Нитриты	0	Отсутствуют	Мг/дл
Белок в моче	0,040	>0,033	г/л
Цилиндры	нет	Отсутствуют	
pH	6,5	5-8,5	
Биохимические исследования			
АЛАТ	97,9	0-35	Е/л
АСАТ	79,5	0-35	Е/л
Уровень общего холестерина	5,5	2,5-6,5	Ммоль/л
Триглицериды	1,32	0-2,28	Ммоль/л
Общий белок	13	3,8-17,58	Мкмоль/л
Уровень креатинина	73	44-115	Мкмоль/л
Уровень мочевоы кислоты	48	0-90	Ед./л
Уровень мочевины	75	66-87	г/л
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	123,32	>60	Мл/мин/1,73 м3
Гликированный гемоглобин (HbA _{1c})	13,68	4,8-5,9	%
Тиреостатус			
Тиреотропный гормон (ТТГ)	6,158	0,35-4,94	мкМЕ/мл
Трийодтиронин свободный	3,19	2,42-6	Пмоль/л
Тироксин свободный	7,98	9,01-19,05	Пмоль/л
Антитела к тиреопероксидазе	79,68	0-5,6	МЕ/мл

Клинический случай. В ноябре 2023 в эндокринологическое отделение поступила женщина 28 лет, в плановом порядке по направлению эндокринолога с жалобами на: умеренную слабость, легкое недомогание, непостоянное уменьшение остроты зрения в виде нечеткости, непостоянную сухость во рту, жажду. Из *anamnesis vitae*: вирусными гепатитами не болела, сахарный диабет был поставлен в 2023 году в больнице по месту жительства, проводилась лапароскопия (причина неизвестна). Из акушерско-гинекологического анамнеза: менструация с 15 лет, беременностей не было, наследственность неотягощена. Из эпидемиологического анамнеза: не была за границей в течение последних 14 дней с момента поступления и не контактировала с больными COVID-19.

При осмотре пациентки наблюдалось: общее состояние удовлетворительное, сознание по шкале Глазго 15 баллов, положение активное, температура тела 36,3°C, кожа чистая, высыпаний не наблюдалось. Индекс массы тела составил 32 кг/м². Состояние подкожно-жировой клетчатки удовлетворительное. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При исследовании дыхательной системы: частота дыхательных движений 16 дыхательных движений в минуту, грудная клетка симметричная, деформаций не наблюдается, при перкуссии звук ясный легочный, при аускультации над всеми легочными полями выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. При исследовании сердечно-сосудистой системы: частота сердечных сокращений 76 ударов в минуту, артериальное давление 110/80 мм. рт.ст., тоны сердца при аускультации ясные, звучные, ритмичные, сердечные шумы не выслушиваются. При обследовании органов пищеварения язык чистый, сухой, у корня обложен беловатым налетом, живот не увеличен, мягкий, не напряжен, печень не увеличена, из-под края реберной дуги не выступает. Стул без особенностей. Исследование системы мочевого выделения: мочеиспускание самостоятельное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Менингеальные симптомы не определяются. При пальпации щитовидная железа: эластичная, безболезненная, смещается при глотании, не увеличена. Обследуя нижние конечности пациентки, выявили, что стопы при пальпации холодные, гиперкератозы, натоптыши со следами хронического давления, трещины обеих стоп.

Были проведены лабораторные исследования: общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи (табл. 1).

Было проведено так же динамическое наблюдение за уровнем глюкозы в крови в течение суток (гликемический профиль). Его результаты до и после лечения представлены в табл. 2.

Помимо лабораторных исследований пациентке во время пребывания в стационаре эндокринологического отделения были назначены консультации узких

специалистов: окулист, хирург, гастроэнтеролог и инструментальные методы исследования (табл. 3).

Таблица 2

Показатели гликемического профиля у пациентки

Время исследования	Показатели до лечения	Показатели после лечения
8:00	7,4 ммоль/л	7,3 ммоль/л
11:00	6,3 ммоль/л	4,8 ммоль/л
13:00	8,86 ммоль/л	6,3 ммоль/л
17:00	7,4 ммоль/л	5,9 ммоль/л
21:00	6,3 ммоль/л	5,30 ммоль/л

Таблица 3

Консультации узких специалистов и инструментальных методов исследования

Специалист	Исследования и заключение
Окулист	Глазное дно монотонно-розового цвета, границы четкие, височные половинки в окраске бледнее, артерии узкие и склерозированы, вены расширены и полнокровны, неравномерного калибра. По ходу сосудов наблюдаются микроаневризмы. Заключение: ангиопатия сетчатки.
Хирург	Гиперкератозы, натоптыши со следами хронического давления.
Гастроэнтеролог	Стеатогепатит, хронический холецистит.
Инструментальные методы исследования	<p>УЗИ щитовидной железы: щитовидная железа типично расположена, правая доля 12×14×44 мм, левая доля – толщина 13 мм, ширина 15 мм, длина 32 мм, перешеек 2,5 мм, объем железы – 7,2 см³, контуры нечеткие, экзогенность обычная, эхоструктура диффузно неоднородная. В области нижнего полюса правой доли локализуется образование повышенной экзогенности 5×7 мм. В области нижнего полюса левой доли подобное образование 4×8 мм.</p> <p>Заключение: УЗ-признаки диффузных изменений щитовидной железы.</p> <p>УЗИ органов брюшной полости:</p> <p>печень: правая доля – 158 мм, левая доля – 86 мм, контуры ровные, экзогенность повышена, эхоструктура умеренно неоднородная, порталная вена – 12 мм в диаметре, не расширена.</p> <p>Желчный пузырь: расположен типично, контур ровный, с перегибом в шейке, размер 73×29 мм, не увеличен, стенка 3,5 мм, утолщена и уплотнена, в полости пузыря анэхогенное содержимое с осадком.</p> <p>Заключение: УЗ признаки гепатомегалии, диффузных изменений печени, хронический холецистит.</p>

При проведении всех необходимых видов исследования был поставлен основной диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром, сахарный диабет впервые выявленный целевой уровень $HbA_{1c} < 6,5\%$, хронический аутоиммунный тиреоидит, манифестный гипотиреоз. Как осложнение основного заболевания: гиперкератозы, натоптыши со следами хронического давления. И в качестве сопутствующего заболевания выступали: ожирение 1 степени экзогенно-конституционального генеза, стеатогепатит, хронический холецистит.

После проведения исследований и постановки диагноза было назначено лечение - инсулинотерапия по схеме (табл. 4), а также Эутирокс 75 мкг длительно

1 раз в день, тиолипон, гептрал внутривенно капельно.

Таблица 4

Схема инсулинотерапии

Время приема	Препарат	Дозировка
8:00	Детимир	8 ед.
	Аспарт	6 ед.
11:00-12:00	Аспарт	4-6 ед.
13:00-14:00	Аспарт	8 ед.
18:00-19:00	Аспарт	6 ед.
21:00	Аспарт	6-8 ед.
22:00	Детимир	8 ед.

Обсуждение и выводы. Таким образом, при совокупности лабораторных и инструментальных методов исследования, у пациентки удалось распознать поражение аутоиммунного генеза двух эндокринных желез: щитовидной и поджелудочной. Следовательно, можно предположить наличие у больной АПС. Благодаря лабораторным методам исследования было выявлено повышение антител к тиреопероксидазе при определении тиреостатуса и повышенный уровень HbA_{1c} .

В соответствие с критериями постановки диагноза АПС можно предположить наличие у пациентки АПС 3 типа, так как имеется поражение щитовидной железы аутоиммунного генеза, исключена хроническая первичная надпочечниковая недостаточность, так же в районной больнице пациентке был поставлен сахарный диабет, впервые выявленный, что позволяет отнести данное заболевание к АПС 3А типа [6,7]. Стоит отметить, что данные пациенты находятся в группе риска по развитию других аутоиммунных эндокринных и не эндокринных заболеваний. Следовательно, необходимо регулярное обследование таких пациентов с целью выявления других заболеваний аутоиммунного генеза.

Данный клинический случай показывает разнообразие проявлений эндокринных патологий в клинической практике. Осведомленность о данной патологии позволяет провести полное обследование, направить пациента на лабораторные, инструментальные и другие дополнительные методы исследования, своевременно установить диагноз, а также назначить адекватное лечение, которое будет направлено на улучшение состояния пациента и его полное выздоровление. Необходимо учитывать, что

нетипичность течения заболеваний эндокринной системы лежит в основе формирования многих синдромов, которые редко встречаются в практике врачей эндокринологов.

Литература / References

1. Баранов В.Л., Боровик Н.В., Волкова Е.А., Ворохобина Н.В., Габелова К.А., Иванов Н.В., Кадин Д.В., Кадин С.В., Майстренко Н.А., Потин В.В., Ромашевский Б.В., Сильницкий П.А., Тарасова М.А., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б. Эндокринология. Том 2. Заболевания поджелудочной железы, паращитовидных и половых желез. Санкт-Петербург, 2011. 432 с. / Baranov VL, Borovik NV, Volkova EA, Vorokhobina NV, Gabelova KA, Ivanov NV, Kadin DV, Kadin SV, Maistrenko NA, Potin VV, Romashevskiy BV, Sil'nitskiy PA, Tarasova MA, Khalimov YuSh, Shustov SB. Endokrinologiya. Tom 2. Zabolevaniya podzheludochnoi zhelezy, parashchitovidnykh i polovyykh zhelez [Endocrinology. Volume 2. Diseases of the pancreas, parathyroid and sex glands]. St.-Petersburg; 2011. Russian.
2. Давыдчик Э.В. Эндокринные аспекты эндокринных полиглангулярных синдромов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. №2. С. 15–21 / Davydchik EV. Endokrinnye aspekty endokrinnykh poliglandulyarnykh sindromov [Endocrine aspects of endocrine polyglandular syndromes]. Journal of the Grodno State Medical University 2016;2:15-21. Russian.
3. Левкина М.В., Бондаренко Е.А., Шилова Л.Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы. Волгоград.: Лекарственный вестник, 2018. С. 41–45 / Levkina MV, Bondarenko EA, Shilova LN. Autoimmunnnye poliglandulyarnye sindromy [Autoimmune polyglandular syndromes]. Volgograd.: Lekarstvenny vestnik; 2018. Russian.
4. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. 2014. № 3. С. 43–52 / Larina AA, Troshina EA, Ivanova ON. Autoimmunnnye poliglandulyarnye sindromy vzroslykh: geneticheskie i immunologicheskie kriterii diagnostiki [Autoimmune polyglandular syndromes of adults: genetic and immunological diagnostic criteria]. Problemy endokrinologii. 2014;3:43-52. Russian.
5. Нерсисян С.А., Гогян Н.В., Крнатян Р.Н. Особенности клинического течения аутоиммунного полиглангулярного синдрома типа 3 // Медицинская наука Армении. 2010. № 2. С. 87–92 / Nersesyan SA, Gogyan NV, Krnatyan RN. Osobennosti klinicheskogo techeniya autoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma tipa 3 [Features of the clinical course of autoimmune polyglandular syndrome type 3]. Republic of Armenia.: Medicinskaya nauka Armenii. 2010;2:87-92. Russian.
6. Bapat P., Kushwaha S., Gupta C., Kirangowda R., Seth V. Autoimmune polyglandular syndrome type II presenting as subacute combined degeneration of spinal cord: a neuroendocrinology crossroad // Rom J Intern Med. 2022. Vol. 60, N2. P. 123–126. DOI: 10.2478/rjim-2021-0038 / Bapat P, Kushwaha S, Gupta C, Kirangowda R, Seth V. Autoimmune polyglandular syndrome type II presenting as subacute combined degeneration of spinal cord: a neuroendocrinology crossroad. Rom J Intern Med. 2022;60(2):123-6. DOI: 10.2478/rjim-2021-0038.
7. Elisa Gatta, Valentina Anelli, Elena Cimino, Elena Di Lodovico, Elda Piovani. Autoimmune polyglandular syndrome type 4: experience from a single reference center. 2023. Vol. 14. P. 1236878. DOI: 10.3389/fendo.2023.1236878 / Elisa Gatta, Valentina Anelli, Elena Cimino, Elena Di Lodovico, Elda Piovani, et all. Autoimmune polyglandular syndrome type 4: experience from a single reference center. 2023;14:1236878. DOI: 10.3389/fendo.2023.1236878.

Библиографическая ссылка:

Свиридов Д.В., Ануфриева Е.И., Макеева А.В., Болотских В.И., Филин А.А., Сертаков И.А. Заболевания эндокринной системы. Аутоиммунный полиглангулярный синдром (клинический случай) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 96–99. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-96-99. EDN OSURQV.

Bibliographic reference:

Sviridov DV, Anufrieva EI, Makeeva AV, Filin AA, Sertakov IA. Zabolevaniya endokrinnoy sistemy. Autoimmunny poliglandulyarnyy sindrom (klinicheskii sluchay) [Diseases of the endocrine system. Autoimmune polyglandular syndrome (clinical case)]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:96-99. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-96-99. EDN OSURQV. Russian.

Раздел III**ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ****Section III****PHYSICAL AND CHEMICAL BIOLOGY**

УДК: 575.112 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-100-105 EDN OYLJVK

**БИБЛИОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОБЗОР ТРЕНДОВЫХ ТЕМ ПО БИОИНФОРМАТИКЕ
В КОЛЛЕКЦИИ PUBLMED
(научный обзор литературы)**

М.М. ШАРНИН

*Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН,
ул. Вавилова, д. 44, кор. 2, г. Москва, 119333, Россия*

Аннотация. Цели исследования: из имеющихся в литературе работ по биоинформатике выявить трендовые темы и перспективные направления, имеющие наиболее долговременные растущие тренды по количеству статей и цитирований; выявить характерные и трендовые ключевые слова; дать обзор биоинформатики в целом с точки зрения наиболее актуальных тем и перспективных направлений. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы иностранные источники литературы из коллекции *PubMed*. Использован новый метод прогнозного библиометрического анализа на основе пакета машинного обучения *CatBoost* и визуальных семантических карт, отображающих цветом долговременность трендов ключевых слов. **Результаты библиометрического анализа.** В результате анализа выявлен значительный рост (в 570 раз) количества англоязычных работ по биоинформатическому анализу за 20 лет с 2002 по 2022 год. Также выявлены трендовые ключевые слова с прогнозируемым долгосрочным ростом трендов. Группы трендовых слов, часто встречающиеся вместе в заголовках статей, образуют трендовые темы/направления, образующие кластеры на визуальной семантической карте. Выявлены восемь трендовых тем в биоинформатике: (1) биоинформатический анализ на основе секвенирования одноклеточной РНК, (2) идентификация с помощью биоинформатического анализа и экспериментальной проверки, (3) расшифровка при миелодиспластических синдромах, (4) изучение молекулярных механизмов, (5) высокопроизводительная идентификация ключевых генов, (6) ключевые гены болезни *Kawasaki* и протеомика, (7) рабочий процесс для анализа патогенов, (8) машинное обучение. **Обзор трендовых тем.** Приведены трендовые ключевые слова из каждой трендовой темы и рассмотрены соответствующие научные работы. **Заключение.** Метод прогнозного библиометрического анализа успешно применим для поиска трендовых тем и направлений в биоинформатике. Приведенный краткий обзор статей, по каждой трендовой теме, более детально раскрывает темы и показывает взаимосвязь трендовых тем.

Ключевые слова: библиометрический анализ, прогноз, трендовые темы, англоязычная научная литература, биоинформатика.

**BIBLIOMETRIC ANALYSIS AND REVIEW OF TRENDING TOPICS IN BIOINFORMATICS
IN THE PUBMED COLLECTION
(scientific literature review)**

M.M. SHARNIN

Federal Research Center “Computer Science and Control” RAS, 44-2 Vavilova st. Moscow, 119333, Russia

Abstract. Objectives of the study include the following: from the works available in the literature on bioinformatics, identify trending topics and promising directions that have the most long-term growing trends in the number of articles and citations; identify characteristic and trending keywords; give an overview of bioinformatics as a whole from the point of view of the most relevant topics and promising directions. **Materials and methods of research.** Foreign literature sources from the *PubMed* collection were analyzed. A new method of predictive bibliometric analysis was used based on the *CatBoost* machine learning package and visual semantic maps that display in color the long-term trends of keywords. **Results of bibliometric analysis.** The analysis revealed a significant increase (570 times) in the number of English-language works on bioinformatics analysis over 20 years from 2002 to 2022. Trending keywords with predicted long-term growth trends were also identified. Groups of trending words that often appear together in article titles form trending topics/trends that form clusters on the visual semantic map. Eight trending topics in bioinformatics have been identified: (1) bioinformatics analysis based on single-cell RNA sequencing, (2) identification using bioinformatics analysis and experimental validation, (3) deciphering in myelodysplastic syndromes, (4) studying molecular mechanisms, (5) high-throughput identification key genes,

(6) *Kawasaki* disease key genes and proteomics, (7) pathogen analysis workflow, (8) machine learning. **Review of trending topics.** Trending keywords from each trending topic are listed and relevant research papers are reviewed. **Conclusion.** The method of predictive bibliometric analysis is successfully used to search for trending topics and directions in bioinformatics. The following brief overview of articles on each trending topic reveals the topics in more detail and shows the relationship of trending topics.

Keywords: bibliometric analysis, forecast, trending topics, English-language scientific literature, bioinformatics.

Введение. Область биоинформатики стремительно развивается. За последние 20 лет количество статей по биоинформатике выросло в сотни раз и сейчас их количество в коллекции *PubMed* более 11 тысяч. Такой большой объем информации может быть проанализирован с помощью методов искусственного интеллекта и машинного обучения, которые позволяют автоматически выявлять ключевые слова и делать долгосрочные прогнозы их трендов. Это приводит к трем основным целям исследования: (1) из имеющихся в литературе работ по биоинформатике выявить трендовые темы и перспективные направления, имеющие наиболее долговременные растущие тренды по количеству статей и цитирований; (2) выявить характерные и трендовые ключевые слова; (3) дать обзор биоинформатики в целом с точки зрения наиболее актуальных тем и перспективных направлений.

Материалы и методы исследования. В данной статье представлен библиометрический анализ и обзор трендовых тем в англоязычной научной литературе по биоинформатике. Анализ выполнен на основе коллекции научных статей *PubMed* на начало 2023 года, которые содержат миллионы статей и свободно представлены в Интернете. Библиометрический анализ использует прогноз трендов ключевых слов, выполненный с помощью пакета машинного обучения *CatBoost* [16] по методике, описанной в работах [2,3]. В результате библиометрического анализа выявлены трендовые ключевые слова, которые имеют долгосрочный прогноз роста их трендов. Результаты прогноза визуализированы с помощью алгоритма *t-SNE* на семантической карте. С помощью визуализации выявлены трендовые темы и направления, содержащие кластеры трендовых слов. Наиболее перспективные трендовые темы рассмотрены в приведенном ниже обзоре.

Результаты библиометрического анализа. В процессе библиографического анализа была полностью проанализирована коллекция *PubMed* для поиска трендовых ключевых слов. Коллекция *PubMed* по состоянию на начало 2023 года содержала более 34 миллионов статей. Для поиска и анализа характерных ключевых слов по биоинформатике из коллекции *PubMed* были выделены 11546 статьи, содержащие в заголовке слово “*bioinformatics*”. Данные 11546 статей мы называем в дальнейшем Коллекцией-2. В процессе анализа Коллекции-2 были рассчитаны графики роста количества статей за последние годы (рис. 1*), а также характерные/релевантные

ключевые слова в Коллекции-2 и трендовые ключевые слова среди характерных.

Из рис. 1 видно, что наблюдается значительный рост количества ежегодно публикуемых научных статей со словами *bioinformatics* (биоинформатика) и *bioinformatics analysis* (биоинформатический анализ) в коллекции *PubMed* за последние годы. Так за последние 20 лет с 2002 по 2022 количество статей по биоинформатическому анализу выросло в 570 раз.

Характерными/релевантными мы считаем слова, которых относительно много в Коллекции-2 по сравнению с коллекцией *PubMed*. Список/рейтинг наиболее характерных ключевых слов в Коллекции-2: *bioinformatics analysis* (биоинформатический анализ), *bioinformatics* (биоинформатика), *integrated bioinformatics* (интегрированная биоинформатика), *bioinformatics approach* (биоинформатический подход), *key genes* (ключевые гены), *genes* (гены), *bioinformatics tools* (инструменты биоинформатики), *hub genes* (хаб-гены), *bioinformatics analyses* (биоинформатический анализ), *carcinoma* (карцинома), *identification key* (ключ идентификации), *prognostic* (прогностика), *genes pathways* (пути генов), *structural bioinformatics* (структурная биоинформатика), *biomarkers* (биомаркеры), *bioinformatics methods* (методы биоинформатики), *cancer bioinformatics* (биоинформатика рака), *hepatocellular* (гепатоцеллюлярная система), *hepatocellular carcinoma* (гепатоцеллюлярная карцинома), *comprehensive bioinformatics* (комплексная биоинформатика), *adenocarcinoma* (аденокарцинома), *bioinformatics study* (биоинформатическое исследование), *cell carcinoma* (клеточная карцинома), *integrative bioinformatics* (интегративная биоинформатика), *sequencing bioinformatics* (биоинформатика секвенирования), *genes associated* (ассоциированные гены), *bioinformatics-based* (на основе биоинформатики), *identification potential* (потенциал идентификации), *identification hub* (центр идентификации), *bioinformatics tool* (инструмент биоинформатики), *bioinformatics applications* (приложения биоинформатики), *biology bioinformatics* (биоинформатика биологии), *translational bioinformatics* (трансляционная биоинформатика), *proteomics bioinformatics* (биоинформатика протеомики), *bioinformatics pipeline* (конвейер биоинформатики), *carcinoma bioinformatics* (биоинформатика карциномы), *bioinformatics data* (данные биоинформатики), *bioinformatics research* (исследования биоинформатики), *differentially expressed* (дифференциально выраженные), *prognosis* (прогноз) и т.д.

С помощью алгоритма машинного обучения *CatBoost* [16] по методике, описанной в работах [2,3],

* Рисунки данной статьи представлены на обложке 3

были рассчитаны долгосрочности растущих трендов для характерных слов и построен следующий рейтинг перспективности ключевых слов в Коллекции-2: *single-cell RNA* (одноклеточная РНК), *identified* (идентификация), *bioinformatics* (биоинформатика), *deciphering* (расшифровка), *high-throughput* (высокая пропускная способность), *Kawasaki* (Кавасаки), *pathogen* (патоген), *explore* (исследование), *molecular mechanisms* (молекулярные механизмы), *myelodysplastic* (миелодиспластический), *analysis experimental* (экспериментальный анализ), *key genes* (ключевые гены), *atherosclerotic* (атеросклеротический), *immune infiltration* (иммунная инфильтрация), *long non-coding* (длительное некодирование), *lymph node* (лимфатический узел), *systemic lupus* (системная волчанка), *workflow* (рабочий процесс), *proteomics* (протеомика), *non-small cell* (немелкоклеточный), *nonalcoholic fatty* (неалкогольный жир), *associated poor* (ассоциированный бедный), *amino acid* (аминокислота), *potential therapeutic* (потенциальная терапевтическая эффективность), *integration* (интеграция), *idiopathic pulmonary* (идиопатическая легочная болезнь), *arabidopsis* (арабидопсис), *endometrial* (эндометрий), *immunohistochemical* (иммуногистохимический), *associated immune* (ассоциированный иммунитет), *antiviral* (противовирусный препарат), *cancer progression* (прогрессирование рака), *mouse model* (модель на мышах), *antimicrobial resistance* (резистентность к противомикробным препаратам), *b-cell* (В-клетка), *mesenchymal stem* (мезенхимальный ствол), *therapeutic targets* (терапевтические мишени), *allergen* (аллерген), *network pharmacology* (сетевая фармакология), *iga (iga)*, *cell line* (клеточная линия), *hub genes* (хаб-гены), *core* (ядро), *exosomal* (экзосомальный), *immune-related* (иммуносвязанный), *spectrometry-based* (на основе спектрометрии), *human cancers* (рак человека), *introduction special* (специальное внедрение), *next generation* (следующее поколение) и т.д. В приведенном рейтинге ближе к началу находятся ключевые слова, которые имеют более долгосрочный прогноз роста их трендов.

Далее рассчитали совместную встречаемость характерных ключевых слов/терминов в заголовках статей в Коллекции-2, а также их меру близости – чем чаще термины встречаются вместе, тем меньше семантическое расстояние. По этим данным была построена семантическая карта с помощью алгоритма *t-SNE* (рис. 2).

На рис. 2 красным и синим цветами представлены трендовые термины. Также видны кластеры этих терминов, например, (*bioinformatics*, *bioinformatics analysis*, *single-cell RNA*), (*deciphering*, *myelodysplastic*) и (*high-throughput*, *key genes*). Этим кластерам соответствуют трендовые направления, т.к. одинаковые прогнозы рядом встречающихся слов подтверждают друг-друга. Таким образом, на рисунке 1 видны восемь трендовых направлений в биоинформа-

тике. Этим трендовым направлениям можно дать следующие названия: (1) биоинформатический анализ на основе секвенирования одноклеточной РНК, (2) идентификация с помощью биоинформатического анализа и экспериментальной проверки, (3) расшифровка при миелодиспластических синдромах, (4) изучение молекулярных механизмов, (5) высокопроизводительная идентификация ключевых генов, (6) ключевые гены болезни *Kawasaki* и протеомика, (7) рабочий процесс для анализа патогенов, (8) машинное обучение. В следующем разделе опишем более подробно эти направления.

Обзор трендовых тем. Рассмотрим восемь трендовых тем в биоинформатике, выявленных в процессе библиометрического анализа. Данные темы/направления упорядочены в соответствии с долгосрочностью роста трендов их ключевых слов. Наиболее перспективные направления находятся ближе к началу списка.

К первому направлению «биоинформатический анализ на основе секвенирования одноклеточной РНК» относятся статьи, касающиеся секвенирования одноклеточной РНК, что является источником больших данных (*Big Data*) и новым методом извлечения более подробной информации из генома. Этот метод включает в себя две части: дизайн эксперимента и анализ данных. Это направление имеет следующие ключевые слова, выделенные красным и синим цветом на рис. 1: биоинформатический анализ, секвенирование одноклеточной РНК (*bioinformatics analysis*, *single-cell RNA sequencing*). Рассмотрим некоторые статьи из этого перспективного и актуального направления.

В статье [21] за 2021 год рассматриваются профили экспрессии генов склеральных фибробластов миопических мышечных, полученные с помощью биоинформатического анализа, основанного на секвенировании одноклеточной РНК.

Работа [22] за 2021 год посвящена статистическому и биоинформатическому анализу данных экспериментов по массовому и секвенированию одноклеточной РНК.

В статье [12] за 2022 обсуждается роль *NR4A1* в патофизиологии остеосаркомы, выявленная с помощью комплексного биоинформатического анализа набора данных секвенирования одноклеточной РНК.

Второе трендовое направление «идентификация с помощью биоинформатического анализа и экспериментальной проверки» содержит статьи, в которых рассматриваются вопросы, связанные с экспериментальной проверкой результатов биоинформатического анализа. Это направление имеет следующие ключевые слова: идентификация, анализ и экспериментальная проверка (*identified*, *analysis and experimental*). Рассмотрим некоторые статьи из этого перспективного направления, использующие био-

информатический анализ и экспериментальную проверку.

Работа [5] за 2022 год посвящена гепатоцеллюлярной карциноме, которая является наиболее распространенной злокачественной опухолью печени с высокой смертностью и плохим прогнозом, а также экспрессии *THRSP*, которая идентифицирована как потенциальный маркер гепатоцеллюлярной карциномы посредством комплексного биоинформационного анализа и экспериментальной проверки.

В статье [11] за 2020 год рассмотрен комплексный компонент поддержания 6 минихромосом, идентифицированный с помощью биоинформатического анализа и экспериментальной проверки при плоскоклеточном раке пищевода.

В работе [13] за 2022 год обсуждается роль генов, связанных с ферроптозом, в коронарном атеросклерозе, а также идентификация ключевых генов с помощью интеграции биоинформатического анализа и экспериментальной проверки.

Третья трендовая тема «расшифровка при миелодиспластических синдромах» содержит статьи, в которых рассматривается расшифровка при миелодиспластических синдромах. Эта тема имеет следующие ключевые слова: расшифровка и миелодиспластика (*deciphering, myelodysplastic*). Например, в статье [19] за 2022 обсуждается биоинформатический анализ, расшифровывающий транскриптомные сигнатуры, связанные с сигнальными путями, и прогноз при миелодиспластических синдромах.

Четвертое трендовое направление «изучение молекулярных механизмов» содержит статьи, в которых изучаются молекулярные механизмы, участвующие в различных болезнях. Это направление имеет следующие ключевые слова: изучить, молекулярные механизмы (*explore, molecular mechanisms*). Рассмотрим некоторые статьи из этого трендового направления.

Работа [20] за 2020 год посвящена объединению методов биоинформатики для изучения молекулярных механизмов, участвующих в метастазировании и прогнозе рака поджелудочной железы.

В статье [17] за 2022 год рассматривается интеграция биоинформатики и сетевой фармакологии для изучения терапевтической мишени и молекулярных механизмов схизандрина при гипертрофической кардиомиопатии.

Пятое трендовое направление «высокопроизводительная идентификация ключевых генов» содержит статьи, в которых рассматривается идентификация ключевых генов путем обработки большого объема информации, полученной с помощью высокопроизводительных методов. Это направление имеет следующие ключевые слова: высокопроизводительный, ключевые гены (*high-throughput, key genes*). Рассмотрим некоторые статьи из этого перспективного направления.

В работе [23] за 2017 год обсуждается идентификация ключевых генов и путей развития гепатоцеллюлярной карциномы путем биоинформатического анализа высокопроизводительных данных.

Статья [7] за 2019 год посвящена идентификации ключевых генов рака носоглотки путем биоинформатического анализа высокопроизводительных данных.

В работе [25] за 2020 год рассматривается идентификация и проверка ключевых генов у крыс с варикоцеле посредством высокопроизводительного секвенирования и биоинформационного анализа.

В статье [18] обсуждается высокопроизводительная биоинформатическая платформа для протеомики на основе масс-спектрометрии.

Шестая трендовая тема «ключевые гены болезни *Kawasaki* и протеомика» содержит статьи, в которых рассматриваются ключевые гены, связанные с болезнью. Это тема имеет следующие ключевые слова: Кавасаки, ключевые гены, протеомный (*Kawasaki, key genes, proteomics*). Рассмотрим две статьи из этой темы.

В статье [6] за 2021 год рассматривается идентификация ключевых генов и механизмов, лежащих в основе острой болезни Кавасаки, на основе биоинформатического анализа.

Работа [8] за 2020 год посвящена количественному протеомному и биоинформатическому анализу повреждения эндотелиальных клеток коронарной артерии человека, вызванного болезнью Кавасаки.

Седьмое трендовое направление «рабочий процесс для анализа патогенов» содержит статьи, в которых рассматриваются рабочие процессы, связанные с анализом патогенов. Это направление имеет следующие ключевые слова: патоген, рабочий процесс (*pathogen, workflow*). Рассмотрим две статьи из этого трендового направления.

В статье [1] за 2019 год обсуждается валидация биоинформатического рабочего процесса для рутинного анализа данных полногеномного секвенирования и связанных с этим проблем типирования патогенов в европейском национальном справочном центре: как доказательство концепции.

Работа [15] посвящена базе данных по анализу патогенов вирусов (*ViPR*), которая является комплексной биоинформатической базой данных и ресурсом анализа для исследовательского сообщества, занимающегося коронавирусом.

Восьмое направление «машинное обучение» содержит статьи, в которых обсуждаются вопросы, связанные с информационными технологиями, включая искусственный интеллект, машинное обучение, нейросети, онтологии, большие данные. Это направление имеет следующие ключевые слова: машинное обучение, нейронные сети, онтологии, большие данные (*machine learning, neural networks, ontologies, Big Data*). Термин «машинное обучение» (106) в статьях по биоинформатике упоминается

совместно со следующими с терминами: биомаркеры (20), рак (12), идентификация (7), интегрированная биоинформатика (7), интеллектуальный анализ данных (7), ген (6), инфильтрация (6), иммунная клетка (4), клеточная инфильтрация (4), рак яичников (3). В скобках указано количество соответствующих статей в Коллекции-2. Рассмотрим некоторые статьи из этого перспективного направления.

В статье [24] за 2022 обсуждается идентификация узловых биомаркеров инфаркта миокарда методами секвенирования отдельных клеток, биоинформатики и машинного обучения.

Работа [10] за 2022 год описывает машинное обучение и биоинформатический анализ, которые помогли выявить классификацию и потенциальную стратегию лечения пациентов с НМРЛ 3-4 стадии.

Статья [14] за 2022 год посвящена настройке гиперпараметров алгоритмов машинного обучения и глубоких нейронных сетей с использованием метаэвристики для биоинформатического исследования биомедицинских и биологических случаев.

Статья [4] посвящена формальному представлению медицинских знаний, которое поддерживает алгоритмы глубокого обучения, конвейеры биоинформатики, анализ данных геномики и процессы больших данных.

В работе [9] обсуждаются вопросы соединения онтологий биоинформатики, описывающих генотипы, и онтологий медицинской информатики, описывающих фенотипы. Применение онтологий в биомедицине способствует установлению соответствий между признаками в генах (генотип) и видимыми внешними проявлениями (фенотип). Онтологии помогают формально и строго классифицировать признаки, что позволяет более точно выявлять взаимосвязи и взаимозависимости признаков при автоматическом анализе больших объемов медицинских данных в электронной форме.

Заключение. В последние десятилетия наблюдается значительный рост количества англоязычных работ по биоинформатике. Так за 20 лет с 2002 по 2022 количество работ по биоинформатическому анализу в коллекции *PubMed* выросло в 570 раз. Стремительно развиваются такие методы и направления биоинформатики, как секвенирование одноклеточной РНК, изучение молекулярных механизмов, выявление ключевых генов, использование машинного обучения. В результате прогнозного библиометрического анализа выявлены следующие восемь трендовых тем в англоязычной научной литературе по биоинформатике: (1) биоинформатический анализ на основе секвенирования одноклеточной РНК, (2) идентификация с помощью биоинформатического анализа и экспериментальной проверки, (3) расшифровка при миелодиспластических синдромах, (4) изучение молекулярных механизмов, (5) высокопроизводительная идентификация ключе-

вых генов, (6) ключевые гены болезни Kawasaki и протеомика, (7) рабочий процесс для анализа патогенов, (8) машинное обучение.

В настоящее время общее количество работ по биоинформатике превышает 11 тысяч. Такое количество работ трудно прочитать и вручную выявить перспективные направления и тренды. В данной работе показано как можно использовать новый метод прогнозного библиометрического анализа для долгосрочного прогнозирования трендов и для выявления перспективных направлений и трендов в биоинформатике.

Литература / References

1. Bogaerts B. Validation of a bioinformatics workflow for routine analysis of whole-genome sequencing data and related challenges for pathogen typing in a European National Reference Center: *Neisseria meningitidis* as a proof-of-concept // *Frontiers in microbiology*. 2019. Vol. 10. P. 362 / Bogaerts B. Validation of a bioinformatics workflow for routine analysis of whole-genome sequencing data and related challenges for pathogen typing in a European National Reference Center: *Neisseria meningitidis* as a proof-of-concept. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:362.
2. Charnine M. Research trending topic prediction as cognitive enhancement. 2021 international conference on cyberworlds (CW). IEEE, 2021. C. 217–220 / Charnine M. Research trending topic prediction as cognitive enhancement. 2021 international conference on cyberworlds (CW). IEEE; 2021.
3. Charnine M., Tishchenko A., Kochiev L. Visualization of Research Trending Topic Prediction: Intelligent Method for Data Analysis // *Proceedings of the 31th International Conference on Computer Graphics and Vision*. 2021. Vol. 2. P. 1028–1037 / Charnine M, Tishchenko A, Kochiev L. Visualization of Research Trending Topic Prediction: Intelligent Method for Data Analysis. *Proceedings of the 31th International Conference on Computer Graphics and Vision*. 2021;2:1028-37.
4. Dhombres F. Formal medical knowledge representation supports deep learning algorithms, bioinformatics pipelines, genomics data analysis, and big data processes // *Yearbook of medical informatics*. 2019. Vol. 28, № 01. P. 152–155 / Dhombres F. Formal medical knowledge representation supports deep learning algorithms, bioinformatics pipelines, genomics data analysis, and big data processes. *Yearbook of medical informatics*. 2019;28(01):152-5.
5. Ding Y. THRSP identified as a potential hepatocellular carcinoma marker by integrated bioinformatics analysis and experimental validation // *Aging (Albany NY)*. 2022. Vol. 14., №. 4. P. 1743 / Ding Y. THRSP identified as a potential hepatocellular carcinoma marker by integrated bioinformatics analysis and experimental validation. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(4):1743.
6. Gao S. Identification of key genes and underlying mechanisms in acute Kawasaki disease based on bioinformatics analysis // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021. Vol. 27. P. e930547-1 / Gao S. Identification of key genes and underlying mechanisms in acute Kawasaki disease based on bioinformatics analysis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2021;27:e930547-1.
7. Ge Y. The identification of key genes in nasopharyngeal carcinoma by bioinformatics analysis of high-throughput data // *Molecular Biology Reports*. 2019. Vol. 46. P. 2829–2840 / Ge Y. The identification of key genes in nasopharyngeal carcinoma by bioinformatics analysis of high-throughput data. *Molecular Biology Reports*. 2019;46:2829-40.
8. Guo X. Quantitative proteomics and bioinformatics analyses of human coronary artery endothelial cell injury induced by Kawasaki disease // *Zhongguo Dang dai er ke za zhi Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. 2020. Vol. 22, № 7. P. 796–803 / Guo X. Quantitative proteomics and bioinformatics analyses of human coronary artery endothelial cell injury induced by Kawasaki disease. *Zhongguo*

Dang dai er ke za zhi Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 2020;22(7):796-803.

9. Holloway E. From genotype to phenotype: linking bioinformatics and medical informatics ontologies: Manchester, UK, 23–24 March 2002 // Comparative and functional genomics. 2002. Vol. 3, №5. P. 447–450 / Holloway E. From genotype to phenotype: linking bioinformatics and medical informatics ontologies: Manchester, UK, 23–24 March 2002. Comparative and functional genomics. 2002;3(5):447-50.

10. Li C. Machine learning and bioinformatics analysis revealed classification and potential treatment strategy in stage 3–4 NSCLC patients // BMC Medical Genomics. 2022. Vol. 15, № 1. P. 33 / Li C. Machine learning and bioinformatics analysis revealed classification and potential treatment strategy in stage 3–4 NSCLC patients. BMC Medical Genomics. 2022;15(1):33.

11. Li X. Minichromosome maintenance 6 complex component identified by bioinformatics analysis and experimental validation in esophageal squamous cell carcinoma // Oncology Reports. 2020. Vol. 44, №3. P. 987–1002 / Li X. Minichromosome maintenance 6 complex component identified by bioinformatics analysis and experimental validation in esophageal squamous cell carcinoma. Oncology Reports. 2020;44(3):987-1002.

12. Liu W. The Role of NR4A1 in the Pathophysiology of Osteosarcoma: A Comprehensive Bioinformatics Analysis of the Single-Cell RNA Sequencing Dataset // Frontiers in Oncology. 2022. Vol. 12. P. 879288 / Liu W. The Role of NR4A1 in the Pathophysiology of Osteosarcoma: A Comprehensive Bioinformatics Analysis of the Single-Cell RNA Sequencing Dataset. Frontiers in Oncology. 2022;12:879288.

13. Meng Q. Role of ferroptosis-related genes in coronary atherosclerosis and identification of key genes: integration of bioinformatics analysis and experimental validation // BMC Cardiovascular Disorders. 2022. Vol. 22, №1. P. 339 / Meng Q. Role of ferroptosis-related genes in coronary atherosclerosis and identification of key genes: integration of bioinformatics analysis and experimental validation. BMC Cardiovascular Disorders. 2022;22(1):339.

14. Nematzadeh S. Tuning hyperparameters of machine learning algorithms and deep neural networks using metaheuristics: A bioinformatics study on biomedical and biological cases // Computational biology and chemistry. 2022. Vol. 97. P. 107619 / Nematzadeh S. Tuning hyperparameters of machine learning algorithms and deep neural networks using metaheuristics: A bioinformatics study on biomedical and biological cases. Computational biology and chemistry. 2022;97:107619.

15. Pickett B.E. Virus pathogen database and analysis resource (ViPR): a comprehensive bioinformatics database and analysis resource for the coronavirus research community // Viruses. 2012. Vol. 4, №11. P. 3209–3226 / Pickett BE. Virus pathogen database and analysis resource (ViPR): a comprehensive bioinformatics database and analysis resource for the coronavirus research community. Viruses. 2012;4(11):3209-26.

16. Prokhorenkova L. CatBoost: unbiased boosting with categorical features // Advances in neural information processing systems. 2018. Vol. 31. <https://arxiv.org/abs/1706.09516v3> / Prokhorenkova L. CatBoost: unbiased boosting with categorical features. Advances in neural information processing systems. 2018;31. <https://arxiv.org/abs/1706.09516v3>

17. Shen C. Integrating Bioinformatics and Network Pharmacology to Explore the Therapeutic Target and Molecular Mechanisms of Schisandrin on Hypertrophic Cardiomyopathy // Current

Computer-Aided Drug Design. 2023. Vol. 19, №3. P. 192–201 / Shen C. Integrating Bioinformatics and Network Pharmacology to Explore the Therapeutic Target and Molecular Mechanisms of Schisandrin on Hypertrophic Cardiomyopathy. Current Computer-Aided Drug Design. 2023;19(3):192-201.

18. Topaloglou T. A high-throughput bioinformatics platform for mass spectrometry-based proteomics. International Conference on Data Integration in the Life Sciences. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2007. P. 71–88 / Topaloglou T. A high-throughput bioinformatics platform for mass spectrometry-based proteomics. International Conference on Data Integration in the Life Sciences. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007.

19. Tuerxun N. Bioinformatics analysis deciphering the transcriptomic signatures associated with signalling pathways and prognosis in the myelodysplastic syndromes // Hematology. 2022. Vol. 27, №1. P. 214–231 / Tuerxun N. Bioinformatics analysis deciphering the transcriptomic signatures associated with signalling pathways and prognosis in the myelodysplastic syndromes. Hematology. 2022;27(1):214-31.

20. Xu J.S. Combining bioinformatics techniques to explore the molecular mechanisms involved in pancreatic cancer metastasis and prognosis // Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2020. Vol. 24, №24. P. 14128–14138 / Xu JS. Combining bioinformatics techniques to explore the molecular mechanisms involved in pancreatic cancer metastasis and prognosis. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2020;24(24):14128-38.

21. Yu J., Mo Y. Gene expression profiles of myopic mouse scleral fibroblasts: a bioinformatics analysis based on single-cell RNA sequencing // Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University. 2021. Vol. 41, №7. P. 1087–1092 / Yu J, Mo Y. Gene expression profiles of myopic mouse scleral fibroblasts: a bioinformatics analysis based on single-cell RNA sequencing. Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University. 2021;41(7):1087-92.

22. Yu X. Statistical and bioinformatics analysis of data from bulk and single-cell RNA sequencing experiments. Translational Bioinformatics for Therapeutic Development, 2021. P. 143–175 / Yu X. Statistical and bioinformatics analysis of data from bulk and single-cell RNA sequencing experiments. Translational Bioinformatics for Therapeutic Development; 2021.

23. Zhang C. The identification of key genes and pathways in hepatocellular carcinoma by bioinformatics analysis of high-throughput data // Medical oncology. 2017. Vol. 34. P. 1–13 / Zhang C. The identification of key genes and pathways in hepatocellular carcinoma by bioinformatics analysis of high-throughput data. Medical oncology. 2017;34:1-13.

24. Zhang Q. Identification of hub biomarkers of myocardial infarction by single-cell sequencing, bioinformatics, and machine learning // Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022. Vol. 9. P. 939972 / Zhang Q. Identification of hub biomarkers of myocardial infarction by single-cell sequencing, bioinformatics, and machine learning. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9:939972.

25. Zhu J. Identification and verification of key genes in varicocele rats through high-throughput sequencing and bioinformatics analysis // Andrologia. 2020. Vol. 52, №9. P. e13662 / Zhu J. Identification and verification of key genes in varicocele rats through high-throughput sequencing and bioinformatics analysis. Andrologia. 2020;52(9):e13662.

Библиографическая ссылка:

Шарнин М.М. Библиометрический анализ и обзор трендовых тем по биоинформатике в коллекции PubMed (научный обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 100–105. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-100-105. EDN OYLJVK.

Bibliographic reference:

Sharnin MM. Bibliometric analysis and review of trending topics in bioinformatics in the PubMed collection (scientific literature review). Journal of New Medical Technologies. 2024;2:100-105. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-100-105. EDN OYLJVK. Russian.



ГЕНОМНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ БИООБЪЕКТА. ЧАСТЬ I: ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ И АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

А.А. САВИЩЕВА*, А.А. ЯШИН**

*ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1-А, г. Тула, 300053, Россия

**ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,
ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. Данной статьей открывается цикл работ, посвященных теоретическому обоснованию физических факторов влияния – в виде экзогенных высокочастотных (СВЧ, КВЧ и квазиоптический диапазон) низкоинтенсивных электромагнитных полей – на молекулярно-генетические механизмы жизнедеятельности биообъектов. **Цель исследования** в настоящей статье – постановка задачи и анализ известных результатов в области данного теоретического обоснования. **Материалы и методы исследования.** Проанализированы материалы известных исследований в области геномного моделирования. Особое внимание уделено методам исследования, базирующимся на облучении биообъектов экзогенными высокочастотными электромагнитными полями, исходя из чего формулируется **задача настоящего исследования**: отклик собственных электромагнитных полей ДНК на внешнее облучение. **Результаты и их обсуждение.** В плане практических выводов предполагается, в частности, соотнесение геномных моделей, как сугубо теоретических построений, с формированием злокачественных опухолей в экспериментах на лабораторных животных. Из двух базовых методов геномного моделирования, а именно: «технологического» с секвенированием фрагментов генома, что и было основой западного проекта «Геном человека», и исследования структурно-функциональной организации генов и групп генов биообъекта, – предпочтение нами отдано второму, но с перенесением акцента в моделировании с чисто химической структуры ДНК на вещественно-полевую. **Заключение.** Такое перенесение усложняет задачу в теоретическом плане, но именно такой биофизикохимический подход, сочетаемый с биоинформатикой, причем с выделением главенствующей «физической роли» электромагнитного поля, и позволяет перейти от предположительности к оптимальной комплексной модели. В открывающей цикл статье, не претендуя на роль и качество литературного обзора, сформулирована постановка задачи и имманентный ей анализ известных результатов.

Ключевые слова: ДНК, химическая структура, вещественно-полевая структура, электромагнитное поле, геном, секвенирование, биоинформация.

GENOMIC MODELING OF HIGH-FREQUENCY LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC BIOBJECT IRRADIATION FOR RESEARCH PURPOSES. PART I: PROBLEM STATEMENT AND ANALYSIS OF KNOWN RESULTS

A.A. SAVISHCHEVA*, A.A. YASHIN**

*State Healthcare Institution of Tula Region “Tula Regional Clinical Hospital” 1-A Yablochkova str., Tula, 300053

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tula State University”, Medical Institute,
128 Boldina str., Tula, 300012, Russia

Abstract. This article opens a series of works devoted to the theoretical substantiation of physical factors of influence in the form of exogenous high-frequency (microwave, EHF and quasi-optical range) low-intensity electromagnetic fields on molecular-genetic mechanisms of bio-objects' vital activity. **Purpose** of the study in the present article is to set the problem and analyze the known results in the field of this theoretical substantiation. **Materials and methods of research.** The materials of known studies in the field of genomic modeling have been analyzed. Special attention is paid to the research methods based on the irradiation of bio-objects with exogenous high-frequency electromagnetic fields, therefore, the **task of the present study** is formulated: the response of DNA intrinsic electromagnetic fields to external irradiation. **Results and their discussion.** In terms of practical conclusions, it is intended, in particular, to correlate genomic models, as purely theoretical constructions, with the formation of malignant tumors in experiments on laboratory animals. Of the two basic methods of genomic modeling, i. e. “technological” with sequencing of genome fragments, which was the basis of the Western project “Human Genome”, and research of structural and functional organization of genes and groups of genes of a bio-object, we prefer the second one, but with shifting the emphasis in modeling from purely chemical DNA structure to the substance-field one. **Conclusion.** Such a transfer complicates the task in theoretical terms, but it is this biophysicochemical approach combined with bioinformatics, with the emphasis on the dominant “physical role” of the electromagnetic field, that allows us to move from assumption to the optimal complex model. In the opening article, without aspiring to the role and quality of a literature review, the problem statement and the analysis of known results immanent to it have been formulated.

Keywords: DNA, chemical structure, substance-field structure, electromagnetic field, genome, sequencing, bioinformation.

Введение. В приветствии заседанию Президиума РАН, посвященного 50-летию открытия структуры ДНК (29.04.2003), один из авторов открытия – Нобелевской премии в 1962 г. были удостоены Ф. Крик, Дж. Уотсон и М. Уилкинс (последний за высококачественную рентгенограмму структуры молекулы ДНК, 1952 г.), – а именно Дж. Уотсон, сделал акцент на следующей проблематике [10]: *«Есть две проблемы, которые в наши дни обрели новое дыхание. Первая – это проблема рака. Рак – это ошибки в работе ДНК и в регуляции репликации. И теперь, когда мы знаем, как работает двойная спираль и все, что следует за ней, рак будет побежден. Без двойной спирали рак не победить. Вторая проблема, которая будет актуальна в последующие 50 лет, – это проблема работы мозга. Выяснение контрольных механизмов генной активности в мозге – тот путь, который позволит нам познать самих себя»* (с. 919).

Попутно заметим, что главным препятствием на пути реализации кардинальных способов лечения генетических, равно как и иных хронических заболеваний, является противодействие транснациональных фармацевтических компаний-гигантов. В современном мире глобализованного финансово-олигархического империализма это является аксиомой.

Опять же, рассматривая рак, как ошибки в работе ДНК и в регуляции репликации (по Дж. Уотсону), отметим, что здесь не исключены два подхода в обосновании такого утверждения. Остановимся подробнее. Также пятьдесят лет тому назад академиком В.А. Энгельгардтом был сформулирован проект «Ревертаза», согласно которому обратная транскрипция [10], то есть синтез ДНК по РНК (не наоборот! Что привычнее): РНК-матрица \rightarrow ДНК \rightarrow «продукт», явилась оптимальной для получения *in vitro* генов, освобожденных от некодирующих участков. Именно из фактора обратной транскрипции следует справедливость вирусогенетической концепции онкозаболевания, а именно: раскрывается механизм интеракции генома РНК-содержащих вирусов, имманентных опухолеобразованию, в геном трансформируемой ими клетки – открытие Г. Темина и Д. Балтимора (1970 г.) – нобелевское.

Это суть базовый подход к обоснованию вирусогенетической причины раковых заболеваний. Несколько отличен другой подход, который назовем *уточняющим или развивающим* подход базовый, а именно концептуально поясняющий те самые сбои в работе ДНК и в регуляции репликации (Дж. Уотсон) – их механизм. Действительно, из разработанной одним из авторов общевиральной теории [19,20] следует, что обобщенно понимаемый *сивиред* – *системный вирусный регулятор движения* (эволюции) $SVR(k)$ является агентом действия оператора

сивиредиана $|SVR(k)\rangle$. В части действия $|SVR(k)\rangle$ на ДНК, приводящее к сбою в работе ДНК и в ситуации репликации, следствием чего и является вирусогенетически обусловленное онкозаболевание, агенты действия $SVR(k)$ могут (предположительно) иметь различную природу [10]: химические агенты-мутagens, вызывающие повреждение ДНК в форме алкилирования, токсические радикалы, химические агенты, вызывающие межнитевые сшивки и апуриновые бреши и так далее.

Но наиболее повреждающими агентами – *сивиредами* являются относящиеся к внешним облучениям биообъекта (БО), а именно: ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация, другие виды радиации, часто в сочетании с химическими агентами, вызывающие такие существенные повреждения ДНК, как пиримидиновый димер, аддукт, однонитевый и двунитевый разрывы. Эти агенты обозначим номерным перебором (k). Исходя из сказанного выше, сформулируем лемму, положенную в основу настоящего цикла статей.

Лемма 1. *Поскольку наиболее повреждающими, в том числе вызывающими сбой в работе ДНК и в регуляции репликации, что является вирусогенетической причиной онкозаболеваний, агентами-сивиредами $SVR(k)$ действия оператора $|SVR(k)\rangle$ являются экзогенные по отношению к БО облучения различной природы и частотных диапазонов (см. выше), что следует как из экспериментов, так и особенно из вещественно-полевой структуры и жизнедеятельности БО, то к таким $SVR(k)$ относятся и высокочастотные низкоинтенсивные экзогенные облучения БО.*

Постановку задач теоретического исследования и анализа известных результатов также сформулируем в виде леммы.

Лемма 2. *Геномное моделирование для исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения БО имеет целью создание геометро-топологической вещественно-полевой модели ДНК, имманентной анализу ее информационного содержания в электромагнитном кодировании, во взаимодействии с экзогенными электромагнитными облучениями БО, в том числе с повреждающими работу ДНК и регуляцию, а значит являющимися источником вирусогенетических заболеваний, в частности, онкозаболеваний.*

Таким образом, потребная геномная модель определяется в системно-функциональном единстве геометрических, топологических, вещественных (двойная нуклеотидная спираль), электромагнитных и информационных характеристик ДНК. Сразу оговоримся, что вещественно-полевой каркас ДНК, то есть плотная объемная упаковка (двухметровая для человека) двойной спирали, с позиции геометро-топологического структурирования

характеризуется выраженной случайностью. То есть как формирование структуры упаковки ДНК d_i , так и различие в упаковках других ДНК БО $(d_1, d_2, \dots, d_{i-1}) + d_i + (d_{i+1}, d_{i+2}, \dots, d_k)$ в текущий момент времени τ_s жизнедеятельности (жизни) БО, а также различие упаковок ДНК в эволюционном ряду БО, включая ближнюю (потомственную) генофенотику, подчиняются специальному классу случайных процессов, для которых дадим следующее

Определение 1. Формирование $(d_1, d_2, \dots, d_{i-1}), (d_{i+1}, d_{i+2}, \dots, d_k)$ в отнесении к конкретному БО в цикле его жизнедеятельности (функционирования) и к текущему моменту времени τ_s , а также к эволюционному ряду БО – и его предшественников, – включая ближнюю генофенотику, подчиняется специальному классу случайных процессов, сохраняющих во времени $\tau_s \subset \tau_{эв}$ (БО) медианный, квазиаттракторный абрис упаковки ДНК и отвечающий следующему условию: если состояние ДНК, как системы упаковки, в каждый момент времени τ_s отвечает одному из состояний d_1, d_2, \dots ($\rightarrow d_k$) и с течением времени $\tau_{эв} \rightarrow$ происходят случайные переходы из одного состояния в другое, то такой процесс относится к специальному классу, если состояния системы d_i определяет только вероятность $P_{i,j}(\tau)$ того, что через некоторый промежуток Δt система перейдет в состояние d_j , при этом данная вероятность не зависит от течения процесса в прошлом (эволюционном, генофенотическом, конкретном индивидуальном) времени t .

Выделенное в определении 1 утверждение позволяет отнести таковой специальный класс случайных процессов к марковским процессам, которые являются главенствующими в вероятностном стохастическом описании эволюционирующих биосистем. То есть имеем, с одной стороны, медианность (квазиаттракторность) процесса упаковки ДНК, но с другой (см. в определении 1) – вероятностную независимость такой упаковки от прошлого в преемственности процесса. Итак, сочетание вариативной случайности в формировании вещественно-полевого каркаса модели ДНК и ее строго выдержанная функциональная организация. Именно в таком вероятностно-детерминированном сочетании модель ДНК с качеством марковости ее формирования и рассматривается нами в контексте постановки задачи исследования (лемма 2). Более того, именно осознание качества марковости, в определенном смысле интуитивно осознаваемое выдающимися селекционерами конца XIX – первой трети XX вв. (Лютер Бёрбанк, А. Вильморен, К.А. Тимирязев, И.В. Мичурин и Т.Д. Лысенко), позволило отсечь в генетике ложный ход познания (А. Вейсман и Т.Г. Морган) о неизменности и непрерывности зародышевой плазмы, структурно выделенной в определенных органах БО. Кстати, первым четко сформулировал

предтечу открытия ДНК именно Т.Д. Лысенко, отвергнув концепцию Вейсмана – Моргана о неких «зародышевых клубочках» и выдвинув предположение, оказавшееся провидческим: не обособленность системы наследственности в структуре БО, но именно наличие в каждой клетке БО исчерпывающего функционального элемента наследственности, вероятностно-детерминированно изменяющегося генофенотически и эволюционно согласно целеуказанию биоэволюции (понятно, мы переводим на современный научный язык утверждение Т.Д. Лысенко).

Но если предвидение Т.Д. Лысенко осталось втуне в серии «генетических скандалов» – своя своих не познаша, специфика отечественной науки, то вот имя автора концепции генетического кода Георгия Гамова, ставшего в 1920-х гг. русским американцем, то есть предвосхитившего информационную структуру ДНК, настолько прочно вошла в науку, что стало объединяющим для таких дисциплин как физика, космология, биоинформатика и множество их специализированных направлений. Итак, единственно признанная концепция образования Вселенной в результате «горячего Большого взрыва» и генетический код в передаче биологической наследственности имеют непререкаемым автором Г.А. Гамова. А если рассуждать системно, то это всего лишь две стороны одной медали: наличия фундаментального кода Вселенной (термин из концепции феноменологии ноосферы [19,20]). Как в модели Большого взрыва, так и в формируемой нами модели ДНК, то есть в моделях акцентированно вещественно-полевых, информационный код записывается на вещественных элементах, звездно-галактических и нуклеотидных, соответственно, а считывается и передается в волновой форме электромагнитным полем (ЭМП). Для биосистем приоритетность ЭМП самоочевидна... впрочем, и для конструкции Вселенной таковой приоритетностью выбора из обоих дальнедействующих фундаментальных взаимодействий, то есть электромагнитного и гравитационного, обладает первое с силой взаимодействия почти на сорок порядков превышающей такую у гравитационного поля.

Наиболее полно на сегодняшний день моделирование ДНК, то есть исследование волнового генома (волнового генетического кода), представлено работами [8,9] П.П. Гаряева. В частности, модели биоморфогенеза представлены в [9] исследованием вклада эндогенных физических полей, ЭМП первоочередно, в биоморфогенез. А математическое моделирование волновых процессов в ДНК дополнено циклом экспериментальных исследований по лазерной спектроскопии ДНК, памяти ДНК, резонансам Ферми – Паста – Улама (морфогенетика и

вербально-семантическая модуляция) и «записью» лазерного сигнала ДНК. В работе [8] получены результаты уточнения модели генетического кода: экспериментальным подтверждением реальности волновых генов и созданием их (теоретических) моделей, экспериментами по воздействию ИК-лазерного сигнала на уровне нелинейной динамики ДНК, антенная модель ДНК и РНК, структуры ДНК и пр.

В целом, концепция волнового генома (волнового генетического кода), разработанная в [8,9], является целостной, хотя и не исключает определенных возражений, впрочем, скорее уточняющего, не концептуального характера. Поскольку из тематики волнового генома наши интересы касаются лишь доминанты эндогенной электромагнитной передачи генетической информации и «вмешательства» эндогенных ЭМП облучения ДНК в составе БО, то подробно на анализе модели волнового генома останавливаться не станем, адресуя к книгам [8,9]; там же подробная библиография по теме.

Что касается вещественной модели ДНК, то есть собственно двойной нуклеотидной спирали, то именно ее размещение, компактификация (позволим себе перенести этот чисто математический термин в биологию...) в ядре клетки и является геометро-топологической моделью ДНК с характеристикой марковости индивидуальной упаковки. Собственно схема последовательности упаковки ДНК в ядре клетки однозначна: [двойная спираль ДНК] → [свертывание участков ДНК в нуклеосомы («бусинки на хромосоме»)] → [нуклеосомы, упакованные в хроматине] → [упаковка нити хроматина в ядре клетки].

Итак, укрупненно выделим три группы моделей ДНК (см. выше): (а) электромагнитные, (б) физико-математические (они же геометро-топологические) и (в) информационно-физические. На первых, как было уже сказано, сосредоточим основной интерес в настоящем цикле статей. О моделях информационных также было сказано выше. Упаковка же ДНК в ядре клетки относится к физико-математическому, геометро-топологическому моделированию. Поэтому таковые модели, например, математическая модель [18] (см. также нашу работу [7]), рассматриваемая ниже, обычно опираются на механические аналогии, используя принцип подобия Максвелла: подобны не физические или иной природы явления, но математические соотношения, их описывающие. Предварительно поясним, что рассматриваемая ниже внутренняя подвижность ДНК характеризует ее геометро-топологическую вариабельность и одновременно отвечает марковости собственно функционирования ДНК.

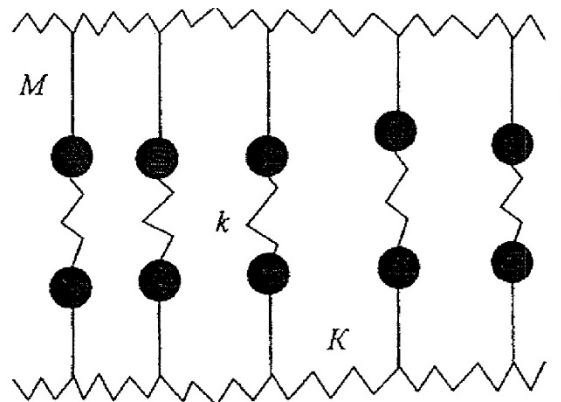


Рис. Двойная цепочка маятников: М – масса маятников; l – длина маятников; K, k – жесткости продольных и поперечных пружин (по [18])

В работе [18] предложена нелинейная математическая модель, имитирующая внутреннюю подвижность ДНК. Согласно схеме на рис., внутренняя динамика этой макромолекулы описывается моделью, состоящей из двух, направленных по оси z цепочек маятников (имитация оснований ДНК, связанных друг с другом продольными и поперечными пружинами (модификация механической модели А. Скотта и С. Ингландера)). Возможные смещения маятников в плоскости xy описываются как [18]

$$\begin{aligned} \vec{u}_{n,1} &= \{-l(1 - \cos\varphi_{n,1}); l \sin\varphi_{n,1}; 0\}; \\ \vec{u}_{n,2} &= \{l(1 - \cos\varphi_{n,2}); l \sin\varphi_{n,2}; 0\}; \end{aligned} \quad (1)$$

где φ_{nj} – угловое смещение n-го маятника j-й цепочки; $j = 1, 2$. Гамильтониан, описывающий динамику этой модельной системы, будет тогда иметь вид:

$$\begin{aligned} H = T + V = & \sum_n Ml^2 \{ (d\varphi_{n,1}/dt)^2 + (d\varphi_{n,2}/dt)^2 \} / 2 + \\ & + \sum_n \sum_{n^1} \sum_j \sum_{j^1} Kl^2 (\varphi_{n,1} - \varphi_{n^1,j})^2 / 2 + \\ & + \sum_n kl^2 \{ 2(1 - \cos\varphi_{n,1}) + 2(1 - \cos\varphi_{n,2}) - [1 - \cos(\varphi_{n,1} + \varphi_{n,2})] \}. \end{aligned} \quad (2)$$

Запишем динамические уравнения, соответствующие модельному гамильтониану H [18]:

$$\begin{aligned} Id^2\varphi_{n,1}/dt^2 &= Kl^2(\varphi_{n+1,1} - 2\varphi_{n,1} + \varphi_{n-1,1}) - \\ & - kl^2[2\sin\varphi_{n,1} - \sin(\varphi_{n,1} + \varphi_{n,2})], \\ Id^2\varphi_{n,2}/dt^2 &= Kl^2(\varphi_{n+1,2} - 2\varphi_{n,2} + \varphi_{n-1,2}) - \\ & - kl^2[2\sin\varphi_{n,2} - \sin(\varphi_{n,2} + \varphi_{n,1})], \end{aligned} \quad (3)$$

где $I = Ml^2$.

В непрерывном пределе уравнения (3) приводятся к более простому виду [18]:

$$\begin{aligned} Id^2\varphi_1/dt^2 &= Kl^2 d^2\varphi_1/dz^2 - kl^2[2\sin\varphi_1 - \sin(\varphi_1 + \varphi_2)]; \\ Id^2\varphi_2/dt^2 &= Kl^2 d^2\varphi_2/dz^2 - kl^2[2\sin\varphi_2 - \sin(\varphi_2 + \varphi_1)]. \end{aligned} \quad (4)$$

Уравнения (4) имеют солитоноподобные решения [12]; наиболее важно одно из них, имеющее следующий вид [18]:

$$\varphi_1 = -\varphi_2 = \varphi_{\text{кинк}}, \quad (5)$$

где $\varphi_{\text{кинк}}(z,t) = 4\text{arctg}\{\exp[d^{-1}(1 - v^2/C_0^2)^{-1/2}(z - vt - z_0)]\}$; $d = a(K/2k)^{1/2}$; $C_0^2 = Ka^2/m$; v – скорость кинка; a – расстояние между соседними маятниками, имитирующими основания в ДНК.

Полученные соотношения достаточно корректно описывают механические характеристики ДНК, еще раз подтверждая физическую природу структурирования этой биомолекулы – предтечи жизни.

Рассмотренная модель (1) – (5) отражает один из факторов функционирования ДНК; мы специально остановились на ней, чтобы показать: обобщенная модель ДНК, как объединение групп (а), (б) и (в), в теоретическом плане имеет достаточно строгое математическое описание с учетом марковости процессов как компактификации, так и собственно функционирования ДНК.

Прежде чем перейти к базовым для настоящего цикла работ электромагнитной модели ДНК, снова обратимся к модели информационно-физической, ибо рассматривая (а), мы должны постоянно соотносить (а) с (в), как функционально взаимосвязанных с обобщенной моделью ДНК. А именно, отметим следующее в эволюционном анализе формирования ДНК.

В случае дарвиновского естественного отбора, при усовершенствовании внутри вида, избыточная информация $\Delta I_{изб}$, не дающая уже эволюционно приобретаемых качеств, должна элиминироваться [17]. Согласно теории эволюции П. Тейяра де Шардена [16], это соответствует отсечению боковых ходов в методе «проб и ошибок» эволюционирующей природы.

Для эволюции по Ламарку $\Delta I_{изб} \ll \Delta I_{изб}$, ибо в процессе адаптации основная часть информации, что в дарвиновской теории полагается «тупиковой», здесь сохраняется в биосистеме, просто качество ценности информации перераспределяется.

Что же касается ароморфаз, то есть качественных скачков, то следует иметь в виду: это суть образование принципиально новых организмов. Их было много в биоэволюции, но начальные следующие [17].

С информационной точки зрения каждый качественный скачок добавлял новую ценную информацию, количество которой определяется размерами (функциями) новых белков. Физически это означает создание в ДНК все новых и новых кодирующих участков. Например, фотосинтетическая система содержит, как минимум, два белка (хромофор и АТФ-синтазу), каждые «размером» не менее 200 аминокислот. А кодирующий эту систему участок ДНК должен содержать 1200 нуклеотидов [13]. Количество информации в этом участке равно [17]:

$$I = \log_2 4^{200} = 2400 \text{ бит.} \quad (6)$$

Вероятность же возникновения такого участка за счет точечных мутаций в одном акте исчезающе мала [17]:

$$W_{min} = 2^{-I} = 2^{-2400} \quad (7)$$

Оценки (6) и (7) весьма характерны и наглядны с позиций создания информационной модели ДНК. Опять же марковость такого процесса создания...

Такие же исчезающе малые вероятности, дабы не впасть в иррационализм, показывают: информационное содержание биосистем объяснимо только с принятием физического механизма, изначально заложенного в *фундаментальном коде Вселенной* (ФКВ) [6]. А реализация этого кода в начальном биосинтезе и последующей эволюции отчасти может быть объяснена на уровне существующего знания (например, блочные мутации вместо точечных, отбор посредством (ламарковской) адаптации и т.п.), но магистральное целеуказание нам пока неизвестно, равно как мы пока ничего не можем сказать о целеуказании возникновения и развития Вселенной.

Заметим, что при формировании информационной модели ДНК из множества вариантов определения понятия информации, собранных в [17] целесообразно использовать следующий: «*Информация есть заполненный выбор одного варианта из нескольких возможных и равноправных*» (С. 168) с количеством информации $I = \log_2 n$ (n – число учитываемых вариантов). Ценность же информации зависит от цели, с которой эта информация используется; теория ценности информации разработана Р.Л. Стратоновичем [14].

Теперь от информации – к ее электромагнитному носителю, то есть от информационно-физической к электромагнитной модели ДНК; опять же – что уже известно в плане развиваемой нами темы?

Сразу отметим, что в построении ЭМ-модели ДНК, как условного приемника экзогенных, внешних по отношению к БО, ЭМП, имеем вложенную структуру полей:

$$[\vec{E}, \vec{H}]_{вн} \rightsquigarrow [\vec{E}, \vec{H}]_{кл} \rightsquigarrow [\vec{E}, \vec{H}]_{днк}, \quad (8)$$

где внешнее (вн) поле воздействует на собственное клеточное (кл) ЭМП модельно представляемой ДНК. О последнем будем говорить после построения ЭМ-модели ДНК; пока же важно оценить составляющую $[\vec{E}, \vec{H}]_{кл}$ в цепочке («матрешке») (8).

Клетки БО являются источниками низкоинтенсивных ЭМП, частоты соответствующей длинноволновой части КВЧ (крайневысокочастотного $30 \div 300$ ГГц) – диапазона [5,11,15]. При внешнем $[\vec{E}, \vec{H}]_{вн}$ КВЧ-облучении БО перенос ЭМП на уровень биопроцессов осуществляется с помощью колебаний заряженных клеточных мембран, а эти колебания поддерживаются за счет энергии метаболизма. Таким образом, клетка является эквивалентом некоего электромеханического генератора, которые, в свою очередь, взаимодействует друг с другом и с $[\vec{E}, \vec{H}]_{вн}$.

Обоснование именно КВЧ-диапазона для первичных механических колебаний клеточных мембран дано в [11] (дополнено в [5,15]). Колебаниям же

заряженных клеточных мембранах соответствует колеблющийся электрический диполь $\vec{p} = \vec{p} \sin \omega t$, который и воспринимает («антенна») $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{вн}}$ в цепи (8). При этом внешняя добротность определяется как [11]

$$Q_{\text{вн.эл}} = \omega E_{\text{эл}} / \sum_{\text{кл}} = 2 / (2\pi)^3 (\lambda_{\text{д}} / r)^5, \quad (9)$$

где $E_{\text{эл}}$ – энергетический запас; $\sum_{\text{кл}}$ – мощность электромагнитного излучения (ЭМИ).

Из (9) следует высокая внешняя добротность порядка $Q_{\text{вн.эл}} \approx 10^7$ на частоте $f = 40$ ГГц в матриксе и при размере клетки $r = 2 \cdot 10^{-4}$ см. Также исходя из (9) определяется [11] величина ЭМИ КВЧ клетки $\sum_{\text{кл}} \approx 10^{-23}$ Вт, которому соответствует диполь $\vec{p}_0 \approx 2 \cdot 10^{-16}$.

При облучении клетки в цепи (8) $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{вн}}$ с поверхностной плотностью потока энергии (ПППЭ) $W_{\text{вн}}$ мощность $N_{\text{вн}}$, принимаемая синфазноколеблющимся диполем, составляет [11]:

$$N_{\text{вн}} \approx N_{\text{ак}} > \frac{hf}{Q_{\text{ак}}/f} = \frac{hf^2}{Q_{\text{ак}}} \approx 10^{-16} \text{ Вт}. \quad (10)$$

Соответствие с принятой оценкой $N_{\text{ак}} \approx 10^{-14}$ Вт [5,15] подтверждает справедливость рассмотренной модели.

Следующий этап моделирования – исследование воздействия $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{вн}}$ на собственное клеточное ЭМП $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{кл}}$. В практическом медико-биологическом плане – это анализ воздействия внешнего ЭМИ КВЧ на БО [5-7, 15]. Соответствующая модель, предложенная нами [1-5], суть корреляционный механизм активации собственных высокочастотных (низкоинтенсивных с ПППЭ $< 10 \dots 15$ мВт/см²) ЭМП клеток БО при внешнем облучении БО. Используется биофизический подход, в отличие от радиофизического [11]. Также в отличие от когерентного характера активации (биофизическая школа Н.Д. Девяткова, ИРЭ РАН) и концепции стохастического резонанса (научная школа Н.К. Чемериса, Ин-т биологии РАН; обзор исследований названных школ см. в [5]), корреляционный подход к объяснению механизма активации $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{кл}}$ опирается на информационную основу биофизикохимических процессов жизнедеятельности и биокибернетический подход в организации сложных систем (самоорганизация, нелинейность, синергетика и пр.).

Итак, естественным «биологическим полем» БО является ЭМП диапазонов от ИК до УФ – это поле изначально связано с цитохромными процессами «колебания» электронов в системе БО (как возможный вариант); главное, что эти колебания $S_1(t)$ генерируются в БО, а само их наличие необходимо для реализации биокибернетического принципа обратной связи БО со средой. Вторым, тоже естественным полем БО, являются поля, обусловленные физиологическими ритмами [2,4] $S_3(t)$, физиологически реализуемые акусто-электрическими колебаниями в диапазоне от долей герца до сотен герц.

Понятно, что в рамках обычной структуры БО эти ЭМП модулируются. Но непосредственная

модуляция МОД₃₁ (S_3 / S_1) вряд ли возможна, ибо слишком иерархически удалены друг от друга соответствующие биоструктуры – среды генерации и распространения ЭМП. Именно поэтому в БО существует колебание $S_2(t)$ заряженных клеточных мембран – см. выше (9), (10), совпадающие с КВЧ-диапазоном ЭМИ. Справедлива

Лемма 3. В БО существуют (генерируются) ЭМП $S_2(t)$, как колебания заряженных клеточных мембран, частоты спектра которые совпадают с длинноволновой частью КВЧ-диапазона, назначение которого в естественном биофизическом процессе – корреляционно-связующее, медианно-модулирующее соответственно; двойная модуляция МОД₃₂ (S_3 / S_2) → МОД₃₂₍₁₎ ($S_3 / S_2 / S_1$) приводит к расширению спектра итогового сигнала $A_{32(1)}(f)$.

Именно поэтому при воздействии на БО внешнего ЭМИ $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{вн}}$ с частотами длинноволновой части КВЧ-диапазона и происходит активация собственных ЭМП клеток БО – биофизическая основа той же КВЧ-терапии [5,6], а главное – медико-биологических исследований воздействия экзогенных ЭМП на функции жизнедеятельности БО.

Таким образом, исследовав (в доверительной ее части) модель воздействия $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{вн}} \rightarrow [\vec{E}, \vec{H}]_{\text{кл}}$ и используя принцип скейлингового (структурно-масштабного) подобия в организации биосистем, тем самым даем схему (дальнейшего) моделирования в цепи (8) воздействия $[\vec{E}, \vec{H}]_{\text{вн}} \rightarrow [\vec{E}, \vec{H}]_{\text{ДНК}}$, что является нашей задачей.

Заключение. В настоящей статье, постановочной по задаче и содержанию, рассмотрены пролегомены к разработке электромагнитной модели ДНК, впрочем, не обходя специфик информационно-физического и геометро-топологического моделирования, как тесно коррелирующих с электромагнитным. В самой общей постановке задачи показано, в том числе по известным исследованиям – нашим и других авторов, – что геномное моделирование для целей исследования «отклика» ДНК на внешнее облучение биообъекта высокочастотным низкоинтенсивным ЭМИ, как источника ошибок в работе ДНК и в регуляции репликации, наиболее продуктивно при использовании принципа скейлингового подобия в соотношении воздействий ЭМП во вложенной их структуре (8). Тем более, что воздействие внешних ЭМП на собственные клеточные поля достаточно объективно изучено, а принцип указанного подобия позволяет перенести результаты на взаимодействие (8) во всей его коррелирующей полноте. Основное здесь – создание адекватной ЭМ-модели ДНК, что и есть содержание последующих статей цикла.

Литература / References

1. Афромеёв В.И., Богданов В.П., Колондар Е.А., Субботина Т.И., Яшин А.А. Исследование воздействия на соматический кроссинговер *Drosophila melanogaster* как «биологический индикатор» высокочастотных полей различной физической природы //

Вестник новых медицинских технологий. 1997. № 4. С. 18–23 / Afromeev VI, Bogdanov VP, Kolondar EA, Subbotina TI, Yashin AA. Issledovanie vozddeistviya na somaticheskiy krossingover Drosophilamelanogaster kak "biologicheskiy indikator" vysokochastotnykh poley razlichnykh fizicheskoy prirody [Investigation of the effect on Drosophilamelanogaster somatic crossingover as a 'biological indicator' of high-frequency fields of different physical nature]. Journal of New Medical Technologies. 1997;4:18-23. Russian.

2. Афромеев В.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. Корреляционный подход и роль физиологических ритмов в объяснении эффектов взаимодействия электромагнитных полей с живым веществом // Вестник новых медицинских технологий. 1997. № 3. С. 31–35 / Afromeev VI, Subbotina TI, Yashin AA. Korrelyatsionny podkhod i rol' fiziologicheskikh ritmov v ob'yasnenii effektivov vzaimodeistviya elektromagnitnykh polei s zhivym veshchestvom [Correlation approach and the role of physiological rhythms in explaining the effects of interaction between electromagnetic fields and living matter]. Journal of New Medical Technologies. 1997;3:31-5. Russian.

3. Афромеев В.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. О возможном корреляционном механизме активации собственных электромагнитных полей клеток организма при внешнем облучении // Миллиметровые волны в биологии и медицине. 1997. № 9-10. С. 28–34 / Afromeev VI, Subbotina TI, Yashin AA. O vozmozhnom korrelyatsionnom mekhanizme aktivatsii sobstvennykh elektromagnitnykh polei kletok organizma pri vneshnem obluchenii [About possible correlation mechanism of activation of organism cells' own electromagnetic fields at external irradiation]. Millimetrovye volny v biologii i medicine. 1997;9-10:28-34. Russian.

4. Афромеев В.И., Субботина Т.И., Яшин А.А. О роли физиологических ритмов в механизме взаимодействия КВЧ-излучения нетепловой интенсивности на живой организм / В кн.: Фундаментальные науки и альтернативная медицина: Тез. докл. межд. симпозиума. Пушкино: Издательство Пушкинского научного центра РАН, 1997. С. 49–50 / Afromeev VI, Subbotina TI, Yashin AA. O roli fiziologicheskikh ritmov v mekhanizme vzaimodeistviya KVCh-izlucheniya neteplovoi intensivnosti na zhivoy organizm [On the role of physiological rhythms in the mechanism of interaction of EHF radiation of non-thermal intensity on the living organism]. In book: Fundamental'nye nauki i al'ternativnaya medicina [Basic sciences and alternative medicine]: Theses of reports of interdisciplinary symposium. Pushchino: Publishing house of the Pushchino Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; 1997. Russian.

5. Афромеев В.И., Хадарцев А.А., Яшин А.А. Биофизика полей и излучений и биоинформатика. Ч. III. Основы физико-биологической и технической реализации управляющих воздействий высокочастотными электромагнитными полями в медицине / Под ред. А.А. Яшина. Тула: Издательство ТулГУ, 1999. 508 с. / Afromeev VI, Khadartsev AA, Yashin AA. Biofizika polei i izlucheniya i bioinformatika. Ch. III. Osnovy fiziko-biologicheskoy i tekhnicheskoy realizatsii upravlyayushchikh vozddeistviy vysokochastotnymi elektromagnitnymi polyami v medicine [Field and Radiation Biophysics and Bioinformatics. PART III. Fundamentals of physico-biological and technical realisation of control actions by high-frequency electromagnetic fields in medicine]. Edited by A.A. Yashin. Tula: TSU edition; 1999. Russian.

6. Биофизика полей и излучений и биоинформатика. Ч. I. Физико-биологические основы информационных процессов в живом веществе / Е.И. Нефедов, А.А. Протопопов, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин; Под ред. А.А. Яшина. Тула: Издательство ТулГУ, 1998. 333 с. / Biofizika polei i izlucheniya i bioinformatika. Ch. I. Fiziko-biologicheskie osnovy informatsionnykh processov v zhivom veshchestve [Field and Radiation Biophysics and Bioinformatics. PART I. Physico-biological bases of information processes in living matter]. E.I. Nefedov, A.A. Protoporov, A.A. Khadartsev, A.A. Yashin; edited by A.A. Yashin. Tula: TSU edition; 1998. Russian.

7. Введение в электродинамику живых систем / Т.И. Субботина, И.Ш. Туктамышев, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин; Под ред. А.А. Яшина. Тула: Издательство ТулГУ, 2003. 440 с. (Серия «Электродинамика и информатика живых систем», Т. 5) / Vvedenie v elektrodinamiku zhivykh sistem [Introduction to the electrodynamics of living systems] / T.I. Subbotina, I.Sh. Tuktamyshev, A.A. Khadartsev, A.A. Yashin; edited by A.A. Yashin. Tula: TSU edition; 2003. Russian.

8. Гаряев П.П. Волновой генетический код: Институт проблем управления РАН. М.: Издатцентр, 1997. 107 с. / Garyaev PP. Volnovoy geneticheskiy kod [The wave genetic code]; Institute of Management Problems in the Russian Academy of Sciences. Moscow: Izdatcentr; 1997. Russian.

9. Гаряев П.П. Волновой геном. М.: Общественная польза, 1994. 280 с. / Garyaev PP. Volnovoy genom. Moscow: Obshchestvennaya pol'za; 1994. Russian.

10. К 50-летию открытия структуры ДНК / Лаведова Н.П., Уотсона Дж., Фаддеева Л.Ф., Велихова Е.П., Марчука Г.И., Георгиева Г.П. [и др.] // Вестник Российской академии наук. 2003. Т. 73, № 10. С. 918–938 / Lavedov NP, Watson J, Faddeev LF, Velikhov EP, Marchuk GI, Georgiev GP, et al. K 50-letiyu otkrytiya struktury DNK [On the 50th anniversary of the discovery of the DNA structure]. Vestnik Rossiyskoy akademii nauk. 2003;73(10):918-38. Russian.

11. Кузнецов А.П. Электромагнитные поля живых клеток в КВЧ-диапазоне // Электронная техника. Сер. 1. Электроника СВЧ. 1991. Вып. 7. С. 3–6. / Kuznetsov AP. Elektromagnitnye poly zhivykh kletok v KVCh-diapazone [Electromagnetic fields of living cells in the EHF range]. Elektronnaya tekhnika. Ser. 1. Elektronika SVCh. 1991;Issue 7:3-6. Russian.

12. Математические методы современной биомедицины и экологии / Афромеев В.И., Протопопов А.А., Фильчакова В.П. [и др.]; Под общ. ред. Е.И. Нефедова, А.А. Хадарцева и А.А. Яшина. Тула: Издательство ТулГУ, 1997. 223 с. / Afromeev VI, Protoporov AA, Fil'chakova VP, et al. Matematicheskie metody sovremennoy biomeditsiny i ekologii [Mathematical methods of modern biomedicine and ecology]. under general ed. by E.I. Nefedov, A.A. Khadartsev and A.A. Yashin. Tula: TSU edition; 1997. Russian.

13. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. В 2-х т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1998. Т. 1. 376 с. / Singer M, Berg P. Geny i genomy. V 2-kh t. [Genes and genomes. In 2 vols.]; translated from English. Moscow: Mir; 1998; Vol. 1. Russian.

14. Стратонович Р.Л. Теория информации. М.: Советское радио, 1975. 424 с. / Stratonovich RL. Teoriya informatsii [Theory of information]. Moscow: Sovetskoe radio; 1975. Russian.

15. Субботина Т.И., Туктамышев И.Ш., Яшин А.А. Электромагнитная сигнализация в живой природе / Под ред. А.А. Яшина. Тула: Издательство «Гриф и К», 2003. 319 с. (Серия «Электродинамика и информатика живых систем», Т. 3) / Subbotina TI, Tuktamyshev ISh, Yashin AA. Elektromagnitnaya signalizatsiya v zhivoy prirode [Electromagnetic signaling in wildlife]. edited by A.A. Yashin. Tula: "Grif i K" [Grif & Co.] edition; 2003. Russian.

16. Тейяр де Шарден П. Феномен человека. Преджизнь. Жизнь. Мысль. Сверхжизнь: Пер. с фр. М.: Наука, 1987. 240 с. / Teilhard de Chardin P. Fenomen cheloveka. Predzhizn'. Zhizn'. Mysl'. Sverkhzhizn' [The human phenomenon. Pre-life. Life. Thought. Superlife]: translated from French. Moscow: Nauka; 1987. Russian.

17. Чернавский Д.С. Проблема происхождения жизни и мышления с точки зрения современной физики // Успехи физических наук. 2000. Т. 170, № 2. С. 157–183 / Chernavskiy DS. Problema proiskhozhdeniya zhizni i myshleniya s tochki zreniya sovremennoy fiziki [The problem of the origin of life and thought from the point of view of modern physics]. Uspekhi fizicheskikh nauk. 2000;170(2):157-83. Russian.

18. Якушевич Л.В. Нелинейная математическая модель ДНК и ее применение в расчетах рассеяния нейтронов // Биофизика. 1998. Т. 43, № 6. С. 975–976 / Yakushevich LV. Nelineinaya matematicheskaya model' DNK i ee primenenie v raschetakh rasseyaniya neutronov [Nonlinear mathematical model of DNA and its application in neutron scattering calculations]. Biofizika. 1998;43(6):975-6. Russian.

19. Яшин А.А. Феноменология ноосферы: Универсальная эволюционная регуляция: монография «Живая материя и феноменология ноосферы». Т. 18; в 2-х кн. / Предисл. А.И. Суббетто. Кн. 1. СПб: Астерикон, 2021. 245 с. / Yashin AA. Fenomenologiya noosfery: Universal'naya evoliucionnaya regulatsiya: monografiya "Zhivaya materiya i fenomenologiya noosfery" [Phenomenology of the noosphere : Universal evolutionary regulation: the monograph "Living Matter and Phenomenology of the Noosphere"]. Vol. 18; in 2 books / introduction by A.I. Subetto. Book 1. SPb: Asterikon; 2021. Russian.

20. Яшин А.А. Феноменология ноосферы: Универсальная эволюционная регуляция: монография «Живая материя и феноменология ноосферы». Т. 18; в 2-х кн. / Предисл. А.И. Субетто. Кн. 2. – СПб: Астерион, 2022. 295 с. / Yashin AA. Fenomenologiya noosfery : Universal'naya evolucionnaya regulyaciya: monographiya "Zhivaya

materiya i fenomenologiya noosfery" [Phenomenology of the noosphere : Universal evolutionary regulation: the monograph "Living Matter and Phenomenology of the Noosphere"]. Vol. 18; in 2 books / introduction by A.I. Subetto. Book 2. SPb: Asterion; 2022. Russian.

Библиографическая ссылка:

Савищева А.А., Яшин А.А. Геномное моделирование для целей исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения биообъекта. Часть I: постановка задачи и анализ известных результатов // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 106–113. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-106-113. EDN NIJSIS.

Bibliographic reference:

Savishcheva AA, Yashin AA. Genomnoe modelirovanie dlya tseley issledovaniya vysokochastotnogo nizkointensivnogo elektromagnitnogo oblucheniya bioob"ekta. Chast' I: postanovka zadachi i analiz izvestnykh rezul'tatov [Genomic modeling of high-frequency low-intensity electromagnetic bioobject irradiation for research purposes. Part I: problem statement and analysis of known results]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:106-113. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-106-113. EDN NIJSIS. Russian.

УДК: 575.17:621.371 DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-114-119 EDN DDFQYY



ГЕНОМНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО
НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ БИООБЪЕКТА.
ЧАСТЬ II: ВЕЩЕСТВЕННО-ПОЛЕВАЯ СТРУКТУРА ДНК ВО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ВНЕШНИМИ
ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫМИ ПОЛЯМИ

А.А. САВИЩЕВА*, А.А. ЯШИН**

*ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», ул. Яблочкова, д. 1-А, г. Тула, 300053, Россия

**ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт,

ул. Болдина, д. 128, г. Тула, 300012, Россия

Аннотация. В продолжение вводной статьи, посвященной постановке задачи геномного моделирования в исследовании электромагнитного облучения биообъекта и анализу известных результатов, в том числе полученных авторами, в настоящей работе *целью исследования* является разработка концепции вещественно-полевой структуры ДНК. *Материалы и методы исследования.* Выполнен – на основе известных в биофизике и предложенных авторами методов исследования – анализ воздействия внешних электромагнитных полей, приводящего к ошибкам в работе ДНК и в регуляции репликации – в аспекте вирусно-генетической теории природы онкозаболеваний, – рассматриваемый в системе электромагнитных резонансов, включая стохастические резонансы в физической системе детерминированного хаоса. *Результаты и их обсуждение.* В формировании вещественно-полевой модели ДНК классической химической парадигме функционирования двойной нуклеотидной спирали противопоставляется модель с равнозначным учетом как вещественной, химической организации ДНК, так и многоуровневой, иерархической системы полевых, электромагнитных связей в геноме, включая связи между действующими генами и «молчашими». Заметим, что данный аспект в организации структуры и функционирования ДНК в химической парадигме не рассматривается вовсе; в лучшем случае полагается, что «молчащие гены» есть артефакт видов предшествующей эволюции, начиная с преджизньных (по определению) вирусов, от которых и идет оптимальный для простейших из них четырехбуквенный код ДНК. *Заключение.* В разработанной авторами модели таковое «молчание» не распространяется на электромагнитную организацию ДНК. «Механический» пересчет нуклеотидных оснований и генов (проект «Геном человека»), таким образом, не есть истина в последней инстанции. Таким образом, именно модель вещественно-полевой структуры ДНК является наиболее имманентной дальнейшим исследованием функциональной системы ДНК, как вещественно-полевого, то есть материального, носителя генетического кода.

Ключевые слова: ДНК, химическая парадигма, вещественно-полевая структура, электромагнитный резонанс, стохастический резонанс, электромагнитное поле, геном, «молчащие» гены, фракталы.

GENOMIC MODELING OF HIGH-FREQUENCY, LOW-INTENSITY ELECTROMAGNETIC IRRADIATION OF A
BIOBJECT FOR RESEARCH PURPOSES. PART II: SUBSTANCE-FIELD DNA STRUCTURE IN INTERACTION WITH
EXTERNAL ELECTROMAGNETIC FIELDS

A.A. SAVISHCHEVA*, A.A. YASHIN**

*State Healthcare Institution of Tula Region “Tula Regional Clinical Hospital”1-A Yablochkova str., Tula, 300053, Russia

**Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Tula State University”, Medical Institute,
128 Boldina str., Tula, 300012, Russia

Abstract. In continuation of the introductory article devoted to setting the problem of genomic modeling in the study of electromagnetic irradiation of a bio-object and analysis of known results, including those obtained by the authors, the *purpose* of the present study is to develop the concept of the substance-field structure of DNA. *Materials and methods of research.* On the basis of the research methods known in biophysics and proposed by the authors, an analysis of the impact of external electromagnetic fields leading to errors in DNA operation and replication regulation was performed in the aspect of the viral-genetic theory of the nature of cancer diseases. The analysis was considered in the system of electromagnetic resonances, including stochastic resonances in the physical system of deterministic chaos. *Results and their discussion.* In the formation of the material-field model of DNA, the classical chemical paradigm of the double nucleotide helix functioning is opposed to the model with equal consideration of both the material and chemical organization of DNA and the multilevel and hierarchical system of field electromagnetic connections in the genome, including connections between the active genes and the “silent” ones. Note that this aspect in the organization of DNA structure and functioning is not considered at all in the chemical paradigm; at best, it is assumed that “silent genes” are an artifact of previous evolutionary species, starting with pre-living (by their definition) viruses, from which the four-letter DNA code which is optimal for the simplest of them comes. *Conclusion.* In the model developed by the authors, such “silence” does not apply to the electromagnetic organization of DNA. The “mechanical” recalculation of nucleotide bases and genes (the Human Genome Project) is thus not the truth in the last instance. Thus, it is the model of the substance-field structure of DNA that is the most immanent for further investigation of the functional system of DNA as a substance-field, i.e. material, carrier of the genetic code.

Keywords: DNA, chemical paradigm, substance-field structure, electromagnetic resonance, stochastic resonance, electromagnetic field, genome, “silent” genes, fractals.

Введение: эволюционно-фрактальная организация генома. Фрактальная геометрия природы [9,13], тем более таковая для излучательных процессов [19] и биосистем [5], позволяет заполнить ту «пустоту», которая ранее не позволяла физико-математически описывать граничные условия сложных по геометрии (и топологии) объектов, в особенности биообъектов (БО), в соответствующих постановках краевых задач моделирования; в нашем случае – воздействия электромагнитных полей и излучений (ЭМП и ЭМИ) на ДНК в задачах геномного вещественно-полевого моделирования. Не только и не столько объективизация граничных условий в биоэлектродинамике [5,16,18,20] заставляет обращаться к фрактальному анализу: фрактальный подход является наиболее адекватным методом системного, физико-математического моделирования биосистем в физике живого.

Классические объекты фрактальной геометрии, то есть сердечно-сосудистая и бронхо-легочная системы, характеризуются описанием в плоскости и / или в объеме (актуально) бесконечных ветвящихся множеств-объектов «неправильной» формы. Точно также описываются многие, в том числе патологические, процессы, происходящие в биосистеме, например, развитие опухолей с дробящимися метастазами. И тот же вирусный процесс (см. обобщенную теорию вирусов [22,23]) как в эпидемическом его описании, так в развитии в индивидуальном БО, подходят под временное фрактальное описание.

Если же процесс формирования фрактальной структуры БО характеризуется эволюционной протяженностью во времени, то соответствующая организация биосистемы есть эволюционно-фрактальная. Понятно, что все системы БО, те же сердечно-сосудистая и бронхо-легочная, в определенной степени фрактально эволюционируют, но скорее качественно совершенствуются. Но именно ДНК является эволюционно-фрактальным продуктом, а именно: справедлива

Лемма 1. Для ДНК любого БО в эволюционной последовательности (цепи) видов, от вируса до вершины эволюции – человека, характерным является утверждение о том, что геном любого последующего, то есть более высшего, БО включает в себя геномы совокупности всех эволюционно предшествующих, более низших БО, начиная от предживых вирусов^(*), при этом суммирование накопления нуклеотидных пар в ДНК выделенного (в рассмотрении) БО следует фундаментальному общеприродному экспоненциальному закону.

Примечание ():* обоснование сущности вирусов, как переходной формы от неживого к живому, см. в работе В.Н. Веселовского и А.А. Яшина [6], а более развернуто в [22,23].

Из леммы 1 вытекают следствия: (а) фундаментальное правило эволюции: последняя не изменяет в своем ходе единожды избранного пути, то есть все предшествующие характеристики (гены, параметры

и пр.) не исключаются, но накапливаются (временное суммирование) в ДНК; особенно это наглядно проявляется в едином четырехбуквенном алфавите ДНК (А, С, G, T), в то время как он оптимален только для первоначальных в эволюции вирусов; в частности, для человека оптимален 47780-буквенный алфавит (!) [1]; (б) переход экспоненциальной функции накопления нуклеотидов на уровне ДНК человека в асимптоту есть предел биологической эволюции на стадии *homo sapiens* («точка Омега» в эволюционной концепции финализма П. Тейяра де Шардена [21]).

Таким образом, эволюционно-фрактальная организация генома расширяет при моделировании ДНК его вещественно-полевою сущность, что ниже и анализируется.

Переход от «химической парадигмы» в организации ДНК к его вещественно-полевой модели.

Нас более всего интересует вещественно-полевая составляющая фрактальной основы ДНК. В отличие от «классической» медицины, где предметом рассмотрения является вещество – биоткань, в которой все биопроцессы реализуются биохимическими реакциями.

В то же время процессы жизнедеятельности, как имманентные любым материальным процессом – от атома до вселенских масштабов, – не могут отождествляться исключительно с химическими, электрохимическими – большее, что допускается – процессами в агрегациях биомолекул, составляющих клетки и органы БО. Однозначны согласны с мнением С.П. Ситько [18], что «химическая парадигма» (далее пишем без закавычивания) предполагает «ответственность» группы молекул ДНК, то есть того, что называется геном, за определенный параметр целостного организма БО, в то время, когда для всего живого признается действительность ЭМП, которыми любая клетка БО пронизана, начиная от солнечного излучения....

Не может ДНК структурированно и информационно функционировать только на вещественном уровне, без полевой составляющей [5,7,8,16,18,20]. Тем удивительнее, что уже во времена И.М. Сеченова чисто химическая парадигма подвергалась сомнению. В статье «Герман ф. – Гельмгольц как физиолог» И.М. Сеченов прямо говорит ([17], С. 497), что процессы жизнедеятельности можно объяснить только «совокупностью химических и физических знаний». Обратимся к схеме на рис. 1.

В химической парадигме – тот же проект «Геном человека» – полагается линейное (механическое) соответствие конкретных генов G_j некоторому физиологическому признаку Π_j , то есть $\{G_j \leftrightarrow \Pi_j\}$ (рис. 1, а). Из данной схемы следует: порядка 98 % генов в ДНК человека, как принято считать, вообще «не работают» (на физиологию и вообще на жизнедеятельность БО; человека тож). Отсюда и их снисходительное наименование: молчание, мусорные и пр.

Кстати, говоря выше (лемма 1) о фрактальном

формировании ДНК, подчиняющемуся фундаментальному в биологии экспоненциальному закону, мы имели в виду, что таковая экспонента имеет преломление кривизны между периодами роста и асимптотического замедления (рис. 2).

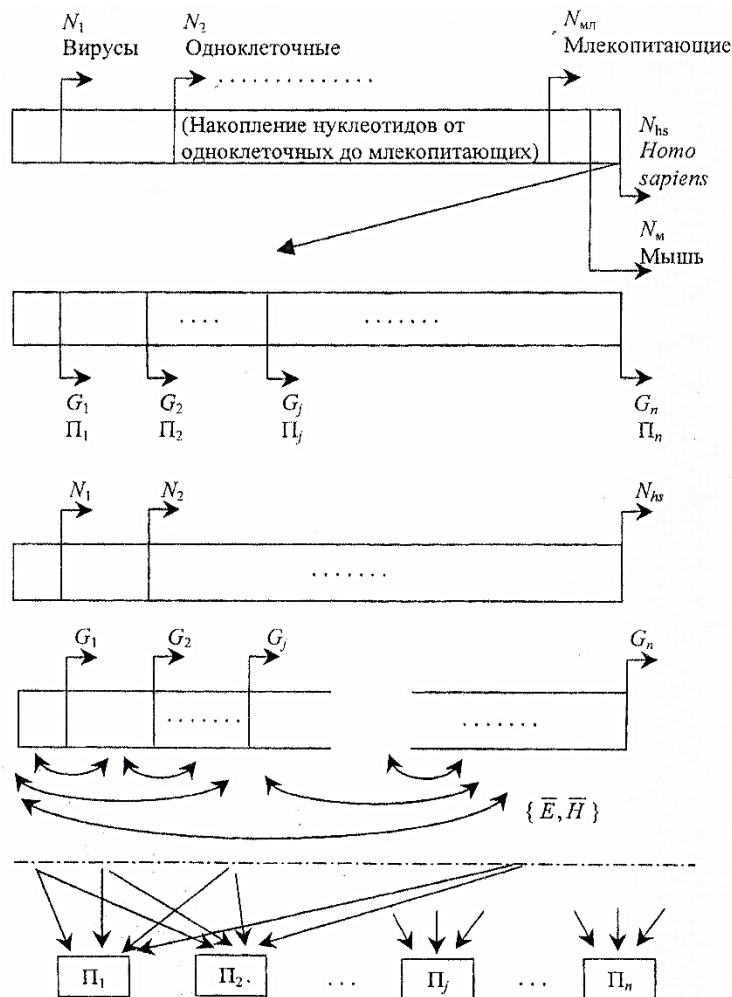


Рис. 1. Схема действенности химической парадигмы, то есть механического перебора генов в отождествлении $\{G_i \leftrightarrow \Pi_j\}$ (а) и вещественно-полевой организации кода ДНК (б)

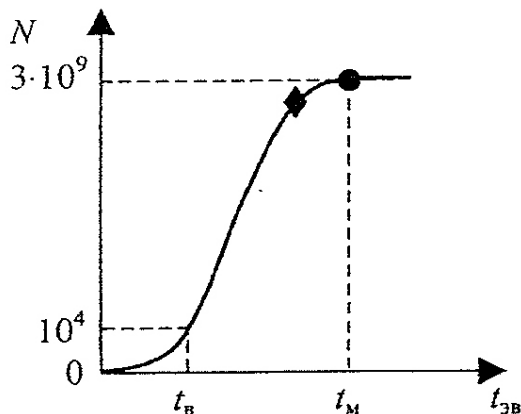


Рис. 2. Экспоненциальный характер накопления числа нуклеотидных оснований в эволюции ДНК от возникновения жизни на Земле до появления человека с $N=3 \cdot 10^9$ (см. лемму 1)

Разумеется, в ДНК человека записаны геномы всех БО – предшествующих видов фауны – после ее разделения с флорой; соответственно, и геномы всех праорганизмов до такого разделения.

Итак, из принятия сугубо химической парадигмы следует: «механическое» отождествление $\{G_i \leftrightarrow \Pi_j\}$ де-факто отсекает от любого последующего вида БО в ряду эволюционного движения *предысторию* собственно эволюции, ибо прагены «переходят» в разряд «молчащих». Но это есть нонсенс, ибо природа не терпит молчания – пустоты (по Лейбницу).

Адекватной представим схему на рис. 1, б, где все гены, включая «молчащие» (а это 98 %; см. выше), взаимосвязаны низкоинтенсивными высокочастотными (терагерцевый диапазон?) ЭМП $\{E, H\}$ (см. [5-8,14,15]) $O : \Pi_j \leftrightarrow \sum_n G_i$ с доминирующей

$\{dom \sum_k G_i \leftrightarrow \Pi_j; k < n\}$. Это и будет

модельным – при разработке модели ДНК – базисом вещественно-полевой концепции физиологического выявления кода ДНК. Справедлива

Лемма 2. Макромолекула ДНК в ее модельном представлении обладает всеми основными признаками (характеристиками) фрактальной вещественно-полевой организации эволюционного вида, а именно: самоподобное усложнение-нарастание ДНК осуществляется в биоэволюционном процессе, начиная с условно живых вирусов (до разделения фауны с флорой) до появления человека, как вершины биоэволюции.

Являясь типичным представителем вещественно-полевых фракталов (рис. 1, 2), для структуры и функционирования которого имманентны базисные характеристики геометрии фракталов, то есть самоподобие в эволюционном усложнении структуры, математически описываемое случайными функциями, дробными производными (А.В. Летников, 1837-1888 гг.), классическими функциями Вейерштрасса, Безиковича, Кантора, Танаги и др., дробление молекул ДНК на информационные сегменты (гены), ДНК в ее функционировании есть субъект действия основных законов и понятий физики. То есть для такого характерны собственные характеристические частоты, четность, полевая когерентность, спин и так далее вплоть до солитонных *электромагнитных волн* (ЭВМ), генерации стохастических сигналов с фактором *стохастического резонанса* (СР),

образования структур голографического и интерференционного вида, моменты E- и H-полей. Что касается частотного диапазона ЭМ-взаимодействий в ДНК, то, как уже говорилось выше, скорее всего это терагерцовый диапазон, то есть частоты свыше 300 ГГц. Мощности же исчезающе малы, то есть переход [метастабильное состояние → основное состояние] выполняется ЭМИ счетными квантами, то есть $P(\text{ДНК}) \ll 10^{-20} \text{ ВТ} / \text{Гц} \cdot \text{см}^2$.

В части описания информационного содержания ДНК, то, как показано нами в работах [6,22,23], в геном моделировании следует исходить из реконструкции некоторого сигнала I_c , который «отвечает» за активизацию информационных сегментов ДНК (это не входит в тему настоящей работы – см. указанные ссылки).

Отметим особенно, что для геномного моделирования наиболее адекватным при структурном исследовании последовательности генов в ДНК является спектральный анализ ([11] – одна из наиболее удачных суммирующих работ). Операции воспроизведения, распознавание и считывания суть информационное функционирование ДНК. Опять же на сегментах нуклеотидной последовательности, то есть фрагментах *нуклеотидного кода* (НК), записаны управляющие программы – по всем совокупным процессам жизнедеятельности БО. Именно поэтому в геномном моделировании при анализе последовательности нуклеотидов в ДНК столь важно выделение особенностей, прежде всего структурных, фрагментов НК и их соседствующих участков в ДНК. Все это есть исследование функционально-структурных связей в (модели) ДНК.

В зависимости от класса последовательностей в ДНК – для эукариот, например, это сателлитные, уникальные и повторяющиеся последовательности – в спектральном анализе используют выявление неявных периодичностей, корреляций между фрагментами и пр. Сама схема анализа исходит из статистического распределения для Фурье-гармоник [11]:

$$Z = \exp \left[i \sum_n^{M-1} \sum_{n-1} U_\alpha(q_n) \rho_\alpha(q_n) \right] \quad (1)$$

– по совокупности случайных представлений нуклеотидных последовательностей, где $\{N; U_\alpha \dots q_n\}$ – вспомогательные переменные; $\rho_\alpha(q_\alpha)$ – собственно гармоники Фурье-разложения. А решение (1) содержит спектр распределения нуклеотидов в последовательности ДНК.

Анализ же взаимоположения нуклеотидов базируется на взаимной корреляции [11]:

$$k(F_{\alpha\beta} | F_{\gamma\delta}; M-1) = \sum_{n-1}^{M-1} \frac{[F_{\alpha\alpha}(q_n) - \bar{F}_{\alpha\beta}] [F_{\alpha\beta}^*(q_n) - F_{\gamma\delta}^*]}{(M-1)\sigma(F_{\alpha\beta})\sigma(M)}; \quad (2)$$

$$\sigma^2(F_{\alpha\beta}; M-1) = \sum_{n-1}^{M-1} \frac{[F_{\alpha\beta}(q_n) - \bar{F}_{\alpha\beta}] [F_{\alpha\beta}^*(q_n) - F_{\alpha\beta}^*]}{M-1}.$$

Входящие в (1) и (2) параметры суть принятые в математической генетике; см., например [4,11,12]. Из качественного анализа решений (1), (2) – в аспекте развиваемой нами темы – следует, что оценка степени корреляции нуклеотидов в модели ДНК, их позиционная вероятность (нахождения в последовательности), распределение амплитуд Фурье-гармоник, связь коэффициентов корреляции со степенью упорядоченности, что устанавливается с использованием структурно-спектральной энтропии и пр. – все это позволяет построить достаточно адекватную *модель ДНК в информационном плане*.

Итак, в настоящем разделе статьи показано, что собственно структура ДНК и ее работа в качестве средства передачи генетической информации являются объектом фрактальной вещественно-полевой, эволюционной соорганизованности. А фрактальность, по своей методологической сущности [5,9,13,19], является весомым, если и вовсе не определяющим, фактором упорядочения сложных по числу составляющих элементов и компактификации биоструктур – в первую очередь ДНК. Отсюда и возможность построения адекватной модели.

Электромагнитные резонансы и их корреляция в ДНК при воздействии внешних – по отношению к БО – низкоинтенсивных высокочастотных ЭМИ [3] являются преобладающей причиной возникновения ошибок в работе ДНК и в регуляции репликации, в том числе приводящих к развитию онкозаболеваний. Последний акцент ставит такой авторитет, как Дж. Уотсон, один из открывателей структуры ДНК [10].

В нашей работе [3] исследованы биорезонансные эффекты при воздействии ЭМИ, а также построены физические модели и выполнены серии экспериментов для широкого класса биоструктур: от клеточных до целостных организмов, для которых агентами ЭМ-облучения являются всевозможные естественные (природные) и искусственные (технические) ЭМП. Данное рассмотрение позволяет сделать аргументированные выводы в части возникновения *электромагнитных резонансов* (ЭР) в ДНК, исходя из рассмотренной выше фрактальной организации ДНК и объектирования его вещественно-полевой модели. Полагаем справедливой следующую лемму.

Лемма 3. *ДНК, являясь эволюционно-фрактальной структурой, физическая вещественно-полевая модель которой представляет сложную геометро-топологическую объемную упаковку (компактификацию), при воздействии внешних^(*) ЭМИ характеризуется множественными ЭР, укрупненно относимыми к трем группам: частотный резонанс, стохастический резонанс и киральный^(**) [2] резонанс.*

Примечания:^(*) понятно, что только ДНК клеток верхних слоев кожного покрова испытывают прямое воздействие внешних ЭМИ, того же солнечного излучения, а все остальные ДНК клеток БО испытывают их

посредством сложной системы внутриорганизменной передачи ЭМ – сигналов (см. общую теорию в работе [14], а в [5,3,16,20] – в интересующей нас ЭМ – специфике); (*) сложилось традиционное дисциплинарное различие; в физических науках – *киральность*, а в химических, отчасти биологических – *хиральность* (от греч. χεῖρ – рука).

Можно утверждать, что вся эволюция жизни характеризуется оптимизацией биофизических структур БО (в их эволюционной последовательности видов) действенностью и сочетанием ЭР. В то же время фрактальность биосистем создает биоструктуры, являющиеся оптимальными «приемными антеннами» для воздействующих ЭМИ [3,5,9,13,19]. Прямым подтверждающим фактом здесь является нынешний бурный интерес к созданию технических приемно-излучающих устройств с фрактальной геометрией [15].

Модель ДНК, как выраженной объемной фрактальной структуры, при воздействии внешнего ЭМИ рассматривается как приемная система с множественными резонансами $\sum_{i=1}^n BR_i$ с максимизацией

$\max \{n\}$, что соответствует $\max \{hv\}$, то есть приему (восприятию) максимума возможной энергии различных ЭМИ с учетом всего спектра восприятия:

$$\sum_{i=1}^n BR_i \Rightarrow \max \{hv\} \in S(\omega), \quad (3)$$

где $S(\omega)$ есть спектр воздействующих на ДНК ЭМИ, вызывающих множественные резонансы BR_i всех трех групп (см. лемму 3).

Опять же максимизация энергии $\max \{hv\}$ возможна только при фрактальной структуре «приемника» ЭМИ – в нашем случае ДНК. То есть для выполнения (3) должны осуществляться в структуре ДНК и тесно коррелировать все три основные группы биорезонансов, а именно.

<а>Частотный ЭР (биорезонанс) в своей группе подразделяется на резонансы на единичных нуклеотидных основаниях, на единичных звеньях геометро-топологической упаковки в ДНК, на группах звеньев, собственно на объемной структуре ДНК. Соответственно частотный диапазон таких ЭР простирается от коротковолновой части *крайне высокочастотного* (КВЧ) диапазона до <преимущественно> терагерцового диапазона.

<б> Двойной (и большей кратности) частотный ЭР возникает в ДНК как следствие интермодуляции одиночных резонансов <а> с диапазоном разнесенными частотами $f_i > f_j$.

<в> Стохастический биорезонанс (\equiv СР) является реальным фактором восприятия – приема ДНК совокупности ЭМИ различных частот, интенсивностей и интермодуляций. Основы теории СР в биосистемах изложены в нашей работе [3].

<г> Киральный резонанс базируется на совпадении направлений вращения (*D*- и *L*-формы, то есть

право – и левовращающиеся) плоскости поляризации внешнего ЭМИ, воздействующего на ДНК, с *D*-формой закручивания спирали ДНК (как и у РНК; а у аминокислот – *L*-форма и пр.; наша электродинамическая теория возникновения киральной асимметрии биоорганического мира Земли изложены в книге [2]).

Заключение. Тематика настоящей статьи, отнесенная к формированию адекватной вещественно-полевой модели ДНК во взаимодействии с внешними (экзогенными для БО) ЭМИ, во многом опирается на фрактальную организацию ДНК, с акцентом на ее *эволюционную* фрактальность.

Именно фрактальность (свернутой, компактифицированной) структуры ДНК, рассматриваемой как «приемник» ЭМИ – эндогенных, но генерируемых как отклик на воздействие внешних для БО ЭМИ и ЭМП (это несколько разные понятия) – неизбежно приводят в моделировании ДНК, ее функционирования к обоснованию наличия множественных электромагнитных резонансов, укрупнено сводимых к частотным, стохастическим и киральным. Именно такие резонансы являются основной причиной повреждения (понятная аналогия – механический резонанс) вещественной структуры ДНК, то есть двойной нуклеотидной спирали, что и приводит к ошибкам в функционировании ДНК и в регуляции репликации, последствием чего являются генетически обусловленные заболевания БО, в частности, онкозаболевания (Дж. Уотсон [10]).

Однако не исследованным является аспект двойного повреждения структуры ДНК, как следствие тех же электромагнитных резонансов, а именно в цепи: [повреждение вещественной структуры] \Rightarrow [нарушение $\{E, H\}$ – связей в пределах отдельного гена G_i или межгенных ЭМ – связей (см. рис. 1, б)]. Именно поэтому адекватная модель ДНК, как «приемника» (экзо \rightarrow эндогенных) ЭМИ, должна являться *вещественно-полевой с фрактально-эволюционной организацией*.

Литература / References

1. Арзамасцев А.А. Природа оптимальности кода ДНК // Биофизика. 1997. Т. 42, № 3. С. 611–614 / Arzamastsev AA. Priroda optimal'nosti koda DNK [The nature of DNA code optimality]. Biofizika [Biophysics]. 1997;42(3):611-4. Russian.
2. Архипов М.Е., Субботина Т.И., Яшин А.А. Киральная асимметрия биоорганического мира: теория, эксперимент / Под ред. А.А. Яшина. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2002. 242 с. (Серия «Электродинамика и информатика живых систем», Т. 1). / Arkhipov ME, Subbotina TI, Yashin AA. Kiral'naya asimmetriya bioorganicheskogo mira: teoriya, experiment [Chiral asymmetry of the bioorganic world: theory and experiment]. edited by A.A. Yashin. Tula: "Tul'skiy poligrafist" edition; 2002. Russian.
3. Биорезонансные эффекты при воздействии электромагнитных полей: физические модели и эксперимент / О.Ю. Грызлова, Т.И. Субботина, А.А. Хадартцев, А.А. Яшин, С.А. Яшин; Под ред. А.А. Яшина. – Москва – Тверь – Тула: ООО «Изд-во «Триада», 2007. 160 с. (Серия «Экспериментальная электромагнитобиология», Вып. 6) / Biorezonansnye efekty pri vozdeistvii elektromagnitnykh polei: fizicheskie modeli i eksperiment [Bioresonance effects under the influence of electromagnetic fields: physical models and experiments]. O.Yu. Gryzlova, T.I. Subbotina, A.A. Khadartsev, A.A. Yashin, S.A. Yashin; edited by

A.A. Yashin. Moscow - Tver' - Tula: LLC "Triada" edition"; 2007. (Experimental'naya elektromagnitobiologiya [Experimental Electromagnetobiology] series, Vol. 6). Russian.

4. Бугаенко Н.Н., Горбань А.Н., Садовский М.Г. Информационная емкость нуклеотидных последовательностей и их фрагментов // Биофизика. 1997. Т. 42, № 5. С. 1047–1053 / Bugaenko NN, Gorban' AN, Sadovskiy MG. Informatsionnaya emkost' nukleotidnykh posledovatel'nostei i ikh fragmentov [Information capacity of nucleotide sequences and their fragments]. Biofizika. 1997;42(5):1047-53. Russian.

5. Введение в электродинамику живых систем / Т.И. Субботина, И.Ш. Туктамышев, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин; Под ред. А.А. Яшина. Тула: Изд-во ТулГУ, 2003. 440 с. (Серия «Электродинамика и информатика живых систем», Т. 5). / Vvedenie v elektrodinamiku zhivyykh sistem [Introduction to the electro-dynamics of living systems]. T.I. Subbotina, I.Sh. Tuktamyshev, A.A. Khadartsev, A.A. Yashin; edited by A.A. Yashin. Tula: TSU edition; 2003. Russian.

6. Веселовский В.Н., Яшин А.А. Введение в информационную теорию вирусов / Под ред. А.А. Яшина. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2000. 149 с. / Veselovskiy VN, Yashin AA. Vvedenie v informatsionnyu teoriyu virusov [Introduction to the information theory of viruses] / edited by A.A. Yashin. - Tula: "Tul'skiy poligrafist" edition; 2000. Russian.

7. Гаряев П.П. Волновой генетический код: Институт проблем управления РАН. М.: Издатцентр, 1997. 107 с. / Garyaev PP. Volnovoi geneticheskiy kod [The wave genetic code]: Institute of Management Problems in the Russian Academy of Sciences. Moscow: Izdatcentr; 1997. Russian.

8. Гаряев П.П. Волновой геном. М.: Общественная польза, 1994. 280 с. / Garyaev PP. Volnovoi genom [The Wave Genome]. Moscow: Obshchestvennaya pol'za; 1994. Russian.

9. Зельдович Я.Б., Соколов Д.Д. Фракталы, подобие, промежуточная асимптотика // Успехи физических наук. 1985. Т. 146, № 3. С. 493–506 / Zel'dovich YaB, Sokolov DD. Fraktaly, podobie, promezhutochnaya asimptotika [Fractals, similarity, intermediate asymptotics]. Uspekhi fizicheskikh nauk. 1985;146(3):493-506. Russian.

10. К 50-летию открытия структуры ДНК (сообщения Н.П. Лаврова, Дж. Уотсона, Л.Л. Киселева, Л.Д. Фаддеева, Е.П. Велихова, Г.И. Марчука, Г.П. Георгиева и др.) // Вестник Российской академии наук. 2003. Т. 73, № 10. С. 918–938 / K 50-letiyu otkrytiya struktury DNK [On the 50th anniversary of the discovery of the DNA structure] (reports by N.P. Lavrov, J. Watson, L.L. Kiselev, L.D. Faddeev, E.P. Velikhov, G.I. Marchuk, G.P. Georgiev et al.). Vestnik Rossiyskoi akademii nauk. 2003. Vol. 73, № 10. P. 918-38. Russian.

11. Лобзин В.В., Чечеткин В.Р. Порядок и корреляция в геномных последовательностях ДНК. Спектральный подход // Успехи физических наук. 2000. Т. 170, № 1. С. 58–81 / Lobzin VV, Chechetkin VR. Poryadok i korrelyatsiya v genomnykh posledovatel'nostyakh DNK. Spektral'ny podkhod [Order and correlation in genomic DNA sequences. A spectral approach]. Uspekhi fizicheskikh nauk. 2000;170(1):58-81. Russian.

12. Маковский М.М. Лингвистическая генетика. М.: Наука, 1992. 194 с. / Makovskiy MM. Lingvisticheskaya genetika [Linguistic genetics]. Moscow: Nauka; 1992. Russian.

13. Мандельброт Б. Фрактальная геометрия природы: Пер. с англ. под ред. А.В. Морозова. М.: Изд-во Ин-та компьютерных исследований, 2002. 656 с. / Mandel'brot B. Fraktal'naya geometriya prirody [The fractal geometry of nature]: translated from English. ed. by A.V. Morozov. Moscow: Institute of Computer Research publishing house; 2002. Russian.

14. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. 2-е изд. М.: Медицина, 2003. 288 с. / Pal'tsev MA,

Ivanov AA, Severin SE. Mezhekletochnye vzaimodeistviya [Intercellular interactions]. 2nd edition. Moscow: Medicina; 2003. Russian.

15. Потапов А.А. Фракталы в радиофизике и радиолокации. М.: Логос, 2002. 664 с. / Potapov AA. Fraktaly v radiofizike i radiolokatsii [Fractals in radiophysics and radiolocation]. Moscow: Logos; 2002. Russian.

16. Сергеев А.В., Субботина Т.И., Яшин А.А. Информационная медицинская биофизика (теория, эксперимент, приложение) / Под ред. А.А. Яшина. Тула: Изд-во «Тульский полиграфист», 2002. 428 с. (Серия «Электродинамика и информатика живых систем», Т. 2) / Sergeev AV, Subbotina TI, Yashin AA. Informatsionnaya medicinskaya biofizika (teoriya, experiment, prilozhenie) [Informatics medical biophysics (theory, experiment, application)]. edited by A.A. Yashin. Tula: "Tul'skiy poligrafist" edition; 2002. (Elektrodinamika i informatika zhivyykh sistem, T. 2. Russian.

17. Сеченов И.М. Избранные произведения. Т. 1. Физиология и психология / Под ред. Х.С. Коштоянца. М.: Изд-во АН СССР, 1952. 772 с. / Sechenov IM. Izbrannyye proizvedeniya. T. 2. Fiziologiya i psikhologiya [Selected Works. T. 1. Physiology and psychology]. edited by Kh.S. Koshtoyants. Moscow: USSR Academy of Sciences edition; 1952. Russian.

18. Ситько С.П. «Ген, ответственный за ...» – антропоморфизм или дань примитивизму? // Physics of the Alive: Int. Journ. 2003. Vol. 11, № 1. P. 12–15 / Sit'ko SP. "Gen, otvetstvenny za..." - antropomorfizm ili dan' primitivizmu? [The gene responsible for ...] - anthropomorphism or a tribute to primitivism?]. Physics of the Alive: Int. Journ. 2003;11(1):12-5. Russian.

19. Смирнов Б.М. Излучательные процессы с участием фрактальных структур // Успехи физических наук. 1993. Т. 163, № 7. С. 51–63 / Smirnov BM. Izluchatel'nye processy s uchastiem fraktal'nykh struktur [Radiation processes involving fractal structures]. Uspekhi fizicheskikh nauk. 1993;163(7):51-63. Russian.

20. Субботина Т.И., Туктамышев И.Ш., Яшин А.А. Электромагнитная сигнализация в живой природе / Под ред. А.А. Яшина. Тула: Изд-во «Гриф», 2003. 319 с. / Subbotina TI, Tuktamyshev ISH, Yashin AA. Elektromagnitnaya signalizatsiya v zhivoy prirode [Electromagnetic signaling in wildlife]. edited by A.A. Yashin. Tula: "Grif" edition; 2003. Russian.

21. Тейяр де Шарден П. Феномен человека. Преджизнь. Жизнь. Мысль. Сверхжизнь: Пер. с фр. М.: Наука, 198. 240 с. / Teilhard de Chardin P. Fenomen cheloveka. Predzhizn'. Zhizn'. Mysl'. Sverkhzhizn' [The human phenomenon. Pre-life. Life. Thought. Super-life]: translated from French. Moscow: Nauka; 1987. Russian.

22. Яшин А.А. Феноменология ноосферы: Универсальная эволюционная регуляция: монография «Живая материя и феноменология ноосферы». Т. 18; в 2-х кн. / Предис. А.И. Суббетто. Кн. 1. – СПб: Астерион, 2021. 245 с. / Yashin AA. Fenomenologiya noosfery : Universal'naya evoliutsionnaya regulyatsiya: monografiya "Zhivaya materiya i fenomenologiya noosfery" [Phenomenology of the noosphere : Universal evolutionary regulation: the monograph "Living Matter and Phenomenology of the Noosphere"]. Vol. 18; in 2 books / introduction by A.I. Subetto. Book 1. SPb: Asterion; 2021. Russian.

23. Яшин А.А. Феноменология ноосферы: Универсальная эволюционная регуляция: монография «Живая материя и феноменология ноосферы». Т. 18; в 2-х кн. / Предис. А.И. Суббетто. Кн. 2. СПб: Астерион, 2022. 295 с. / Yashin AA. Fenomenologiya noosfery : Universal'naya evoliutsionnaya regulyatsiya: monografiya "Zhivaya materiya i fenomenologiya noosfery" [Phenomenology of the noosphere : Universal evolutionary regulation: the monograph "Living Matter and Phenomenology of the Noosphere"]. Vol. 18; in 2 books / introduction by A.I. Subetto. Book 2. SPb: Asterion; 2022. Russian.

Библиографическая ссылка:

Савищева А.А., Яшин А.А. Геномное моделирование для целей исследования высокочастотного низкоинтенсивного электромагнитного облучения биообъекта. Часть II: вещественно-полевая структура ДНК во взаимодействии с внешними электромагнитными полями // Вестник новых медицинских технологий. 2024. №2. С. 114–119. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-114-119. EDN DDFQYY.

Bibliographic reference:

Savishcheva AA, Yashin AA. Genomnoe modelirovanie dlya tseyly issledovaniya vysokochastotnogo nizkointensivnogo elektromagnitnogo oblucheniya bioob'ekta. Chast' II: veshchestvenno-polevaya struktura DNK vo vzaimodeystvii s vneshnimi elektromagnitnymi pol'yami [Genomic modeling of high-frequency, low-intensity electromagnetic irradiation of a bioobject for re-search purposes. PART II: substance-field dna structure in interaction with external electro-magnetic fields]. Journal of New Medical Technologies. 2024;2:114-119. DOI: 10.24412/1609-2163-2024-2-114-119. EDN DDFQYY. Russian.

Раздел IV

НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ, ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

Section IV

NEWS, EVENTS AND MEMORABLE DATES, LETTERS TO THE EDITOR



**СКОНЧАЛСЯ ПРЕЗИДЕНТ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ
АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ МАРТЫНОВ**

Анатолий Иванович родился 22 октября 1937 г. В 1964 г. окончил 2-й Московский медицинский институт. В 1969-1971 гг. являлся ассистентом кафедры госпитальной терапии лечебного факультета 2-го Московского медицинского института. С 1971 г. А.И. Мартынов начинает работать на кафедре госпитальной терапии Московского медицинского стоматологического института в должности доцента. В 1980 г. становится заведующим отделением кардиологии Объединенной специализированной поликлиники Четвертого Главного управления при Минздраве СССР, затем возглавляет Центральную клиническую больницу в качестве главврача, является начальником Медцентра Управления делами Президента РФ. Член-корреспондент РАМН с 1994 года, академик РАМН с 1995 года, академик РАН – с 2013 года. В 1995-2001 гг. являлся вице-президентом РАМН. В 1997-2007 гг. – заведующий, а в последующем – профессор кафедры госпитальной терапии

№1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. С 2006 г. – заместитель генерального директора по науке и новым технологиям Медцентра Управления делами мэра и правительства г. Москвы. С 2012 г. и до последних дней жизни А.И. Мартынов возглавлял Российское научное медицинское общество терапевтов, являлся организатором и главным редактором официального журнала РНМОТ «Терапия».

Научная деятельность А.И. Мартынова включала в себя изучение дисплазии соединительной ткани сердца, безболевой ишемии миокарда, нарушений сна при артериальной гипертензии, метаболических эффектов антигипертензивной терапии, диастолической функции сердца. Он – один из ведущих специалистов по изучению функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией. А.И. Мартынов предложил систему первичной, вторичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, участвовал в разработке комплекса мероприятий по наблюдению пациентов после операций на сердце, лечению и реабилитации больных после перенесенного инфаркта миокарда, а также пациентов со сложными нарушениями ритма и проводимости. А.И. Мартынов – автор более 400 публикаций и монографий, руководств, книг, учебников, справочников, методических рекомендаций и учебных пособий, соавтор (с академиками РАН В.С. Моисеевым и Н.А. Мухиным) двухтомника «Внутренние болезни», признанного лучшим учебником по терапии для медицинских вузов. Под его руководством подготовлены 7 докторских и 26 кандидатских диссертаций.

А.И. Мартынов являлся почетным членом Европейской Федерации внутренней медицины (EFIM), членом президиума Всероссийского научного общества кардиологов, заслуженным деятелем науки РФ, заслуженным врачом РФ, лауреатом премии Правительства СССР, заместителем академика-секретаря Отделения клинической медицины РАМН, главным редактором журнала «Медицина критических состояний», членом редколлегий журналов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Артериальная гипертензия», членом и председателем Экспертного совета по терапии ВАК, экспертом Совета при Президенте РФ по науке и высоким технологиям.

Анатолий Иванович награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» 2 степени, медалями «Отличнику здравоохранения СССР» и «Ветеран труда», «Почетным знаком ГО», орденом Русской Православной Церкви «Святого благоверного князя Даниила Московского» 3 степени, многими другими орденами и медалями.

Анатолий Иванович организовывал научные мероприятия. Под его непосредственным руководством ежегодно проводились научные олимпиады молодых врачей, студентов и ординаторов.

Сотрудники редакции журнала «Вестник новых медицинских технологий», члены редакционной коллегии и Тульское региональное отделение Российского научного медицинского общества терапевтов выражают глубокие соболезнования семье и близким покойного!

К статье авторов: **М.М. Шарнин.**
«Библиометрический анализ и обзор трендовых тем по биоинформатике в коллекции PubMed (научный обзор литературы)»
(С. 100–105)

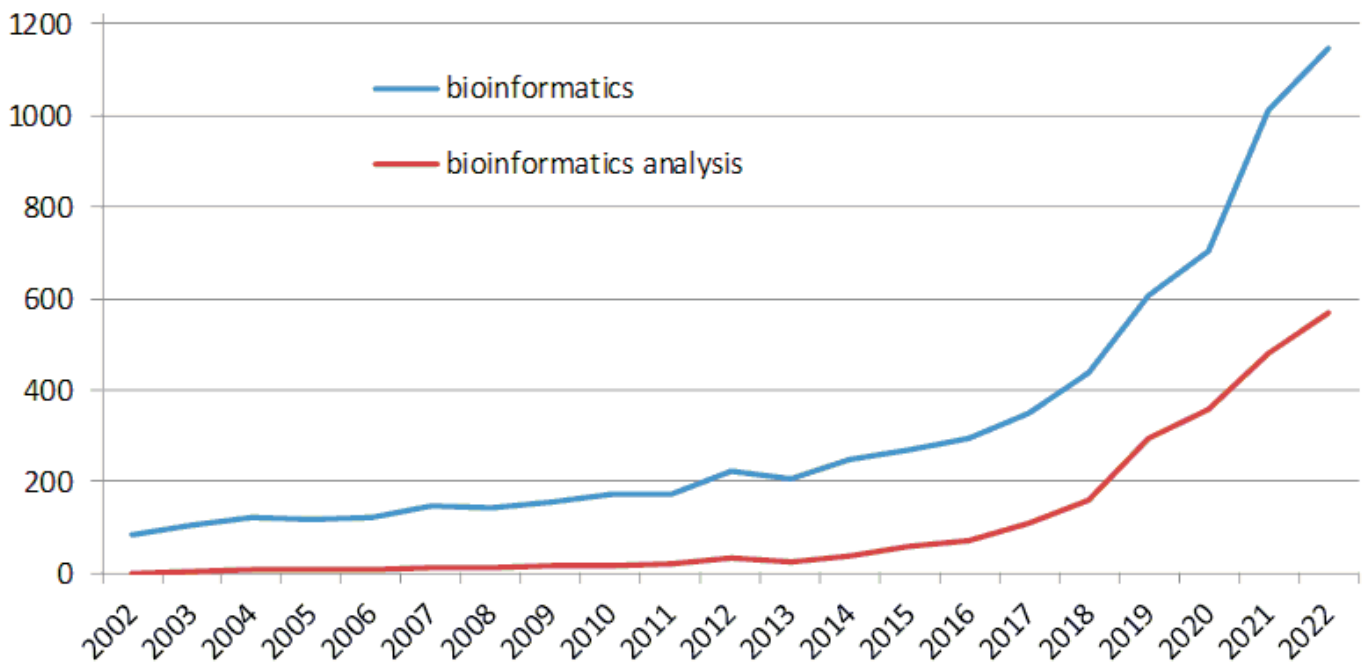


Рис. 1. Графики количества научных статей со словами *bioinformatics* (биоинформатика) и *bioinformatics analysis* (биоинформатический анализ) в коллекции PubMed за различные годы

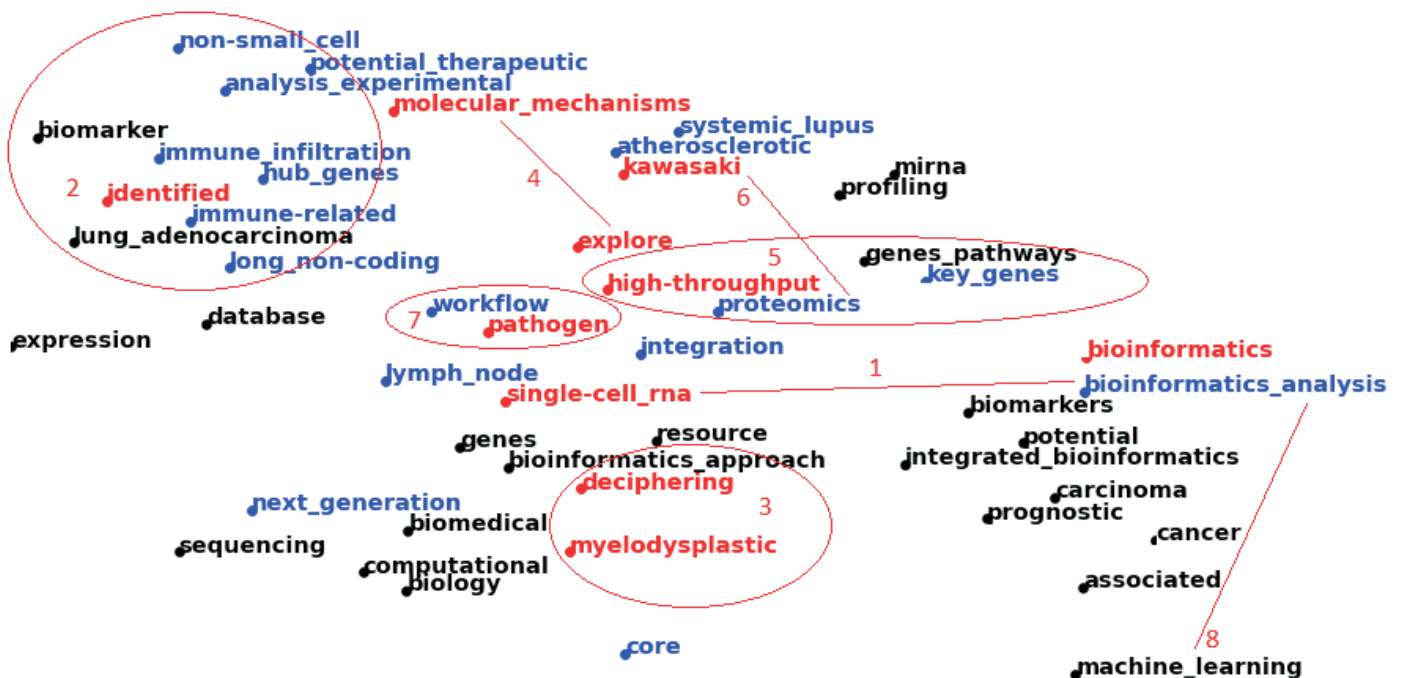


Рис. 2. Семантическая карта терминов из предметной области **БИОИНФОРМАТИКА**. Чем чаще термины встречаются вместе в заголовках статей, тем ближе они расположены на рисунке. Красным цветом выделены наиболее перспективные/трендовые термины, имеющие долгосрочные тренды, синим – средние тренды, черным – минимальные тренды. Группы рядом расположенных перспективных терминов образуют перспективные/трендовые направления

К статье авторов: **В.И. Шляпкина, О.А. Куликов, А.М. Аль-Хадж Аюб, В.П. Агеев, Д.Э. Якобсон, К.И. Плешкова.**
«Оценка фотосенсибилизирующей активности эмульсионной формы природных фуранокумаринов в отношении 3D культуры клеток»
 (С. 78–81)

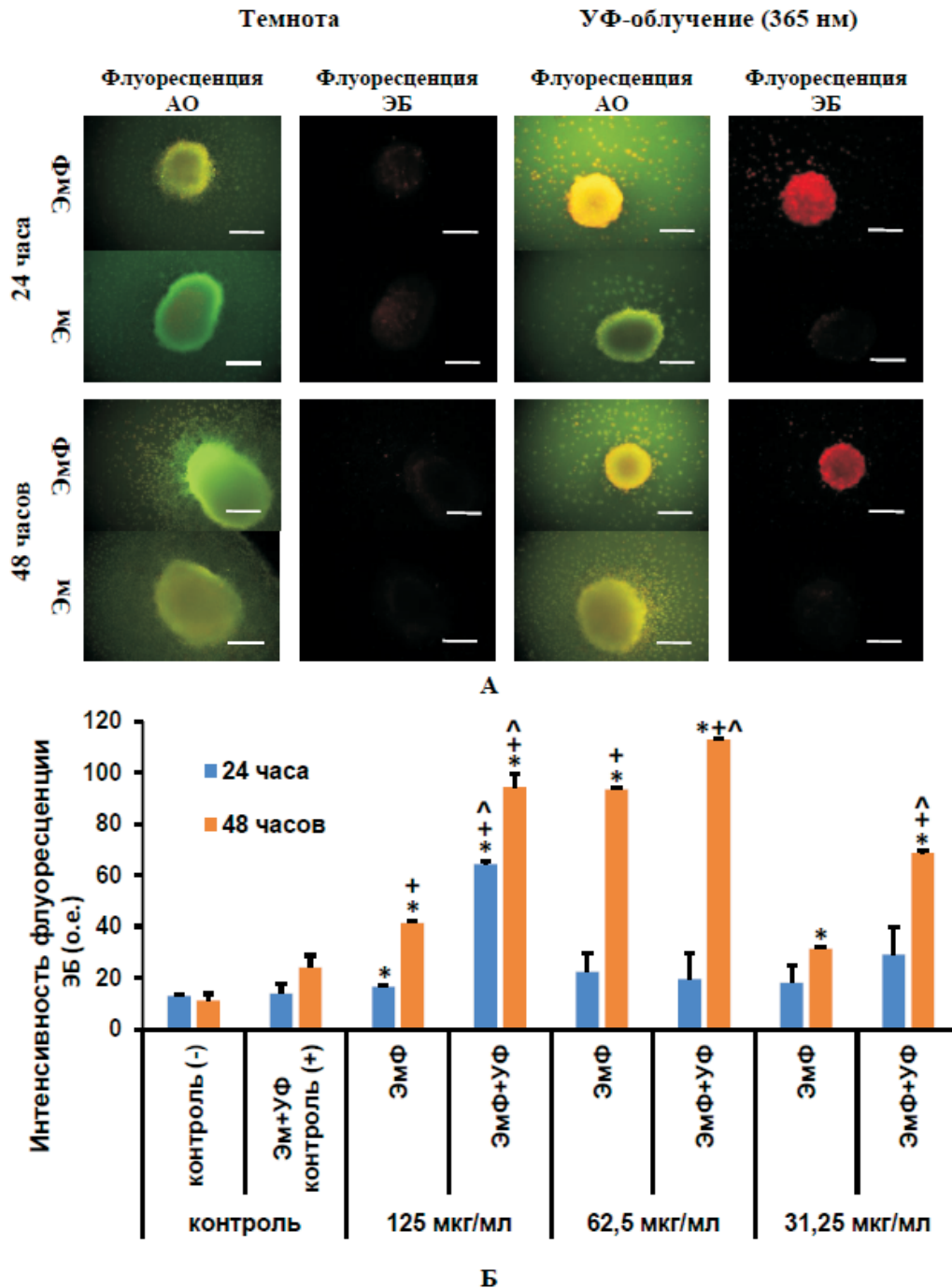


Рис. А – Флуоресценция сфероидов клеточной линии L929 через 24 и 48 часов после внесения в среду эмульсий (концентрация 8-МОП 125мкг/мл). Люминесцентная микроскопия при длине волны возбуждения 460-480 нм для акридинового оранжевого (АО) и 520-530 нм для этидиума бромида (ЭБ). Зелёная флуоресценция – ядра жизнеспособных клеток, оранжевая – ядра клеток в состоянии апоптоза, красная – ядра мертвых клеток. Концентрация 8-МОП в среде для ЭмФ - 125 мкг/мл. **Б** – Количественная оценка изменения интенсивности флуоресценции сфероидов при воздействии эмульсионных фуранокумаринов. Контроль (-) – флуоресценция сфероидов, не подвергавшихся химическому и физическому воздействию; Эм+УФ – контроль фототоксичности эмульсионного состава без фуранокумаринов; ЭмФ – эмульсия с фуранокумарином БС в темноте; ЭмФ+УФ – эмульсия с фуранокумарином БС при воздействии УФ 12 Дж/см². Достоверные различия интенсивности флуоресценции сфероидов найдены относительно группы негативного контроля – *; группы Эм+УФ – +; относительно опытной группы в темноте (ЭмФ) – ^ . Критический уровень значимости различий средних величин определялся с помощью критерия Манна-Уитни при $p < 0,05$