



ИЗДАЕТСЯ ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого» Минобороны России

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА научка и практика

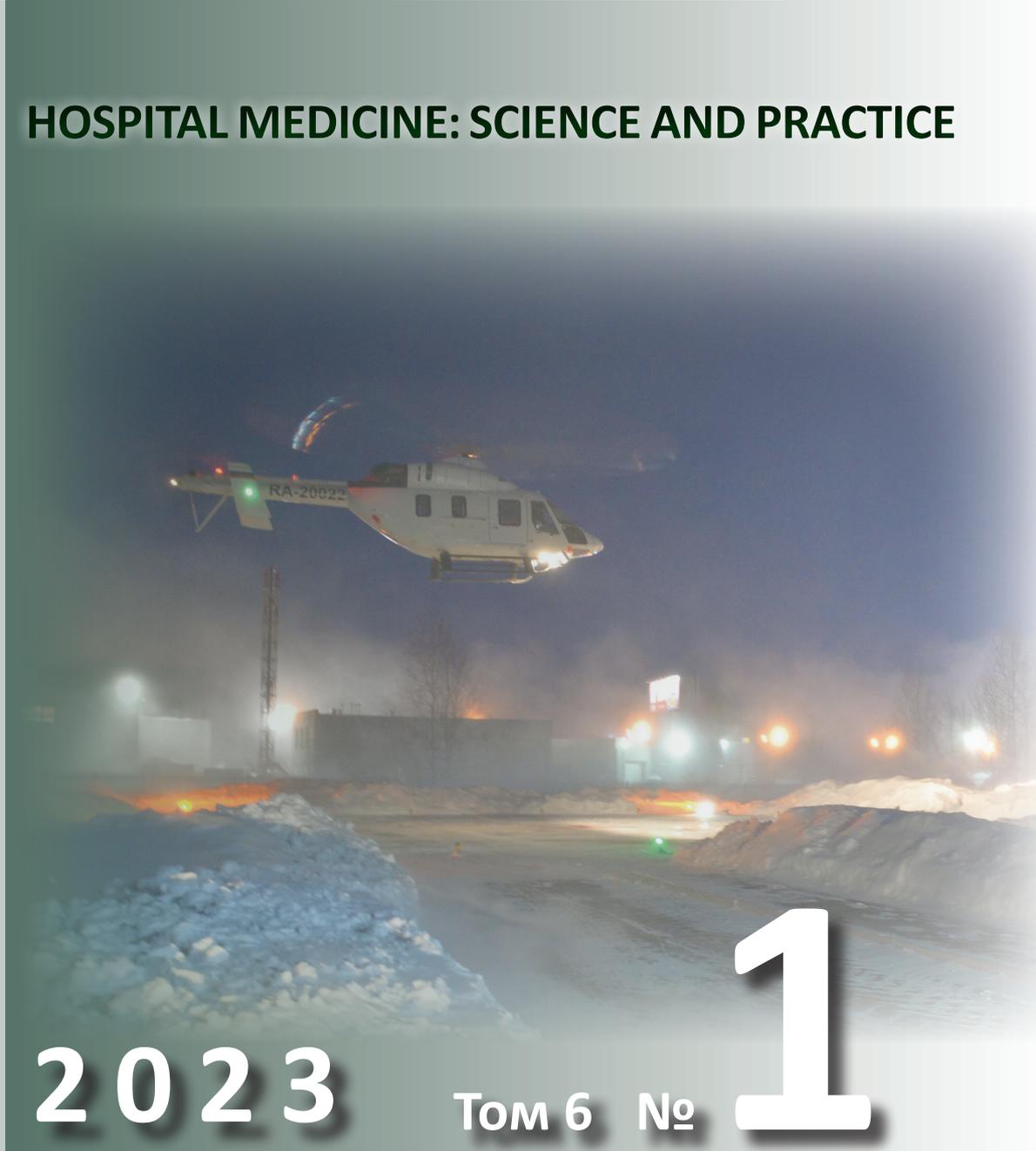
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

2023

Том 6 №

1





ISSN 2658-6681

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Регистрационный номер
серия ПИ № ФС77-74606
от 14.12.2018 г.

Включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук распоряжением Минобрнауки России № 427-р от 09.12.2020 г.

Подписной индекс:
81094

Индексируется в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ)

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

**Заместитель
главного редактора:**

д.м.н., проф. Алехнович А.В.

Технический редактор:

Савельева З.А.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Отпечатано
в ООО «Красногорская типография»
143430, Моск. обл., г. Красногорск,
Коммунальный кв., д.2
Подписано в печать
Печать с оригинала автора
Заказ № . Тираж 1000 экз.
Формат 60x90/8
Бумага офсетная 80 г/м²
Объем печ. л.

ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА НАУКА И ПРАКТИКА

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Выходит один раз в два месяца

Основан в 2018 г.

Том 6 • №1 • 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Д.М.Н. ЕСИПОВ А.В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

д.м.н. Амхадова М.А., д.м.н. Бакшеев В.И., д.м.н. Белякин С.А.,
д.м.н. Быков В.И., д.м.н. Васильев А.Ю., д.м.н. Виноградов О.И.,
д.м.н. Галлямова Ю.А., д.м.н. Гвасалия Б.Р., д.м.н. Гребенюк А.Н.,
д.м.н. Гуляев Н.И., д.м.н. Дмитращенко А.А., д.м.н. Зиновьева О.Е.,
член-корр. РАН, д.м.н. Иванов А.М., д.м.н. Иванов Д.В.,
д.м.н. Казаков С.П., д.м.н. Калининская А.А., д.м.н. Карандин В.И.,
д.м.н. Кочергин Н.Г., д.м.н. Кочетов А.Г., д.м.н. Крашутский В.Н.,
д.м.н. Круглова Л.С., д.м.н. Литвиненко И.В., д.м.н. Лищук А.Н.,
д.м.н. Ломакин М.В., д.м.н. Лубашев Я.А., д.м.н. Масюкова С.А.,
д.м.н. Мироненко В.А., д.м.н. Овечкин И.Г., д.м.н. Овчинников Ю.В.,
д.м.н. Ойноткинова О.Ш., д.м.н. Полунина Е.Г., д.м.н. Сабиров Д.Р.,
д.м.н. Ситников Н.В., д.м.н. Скворцов С.В., д.м.н. Стеклов В.И.,
д.м.н. Столярж А.Б., д.м.н. Сухоруков А.Л., к.м.н. Тарасенко Г.Н.,
д.м.н. Турзин П.С., д.м.н. Тюков Ю.А., акад. РАН, д.м.н. Ушаков И.Б.,
д.м.н. Хышов В.Б., д.м.н. Шарапов Г.Н., д.м.н. Шикина И.Б.,
д.м.н. Шляфер С.И., д.м.н. Эскина Э.Н., д.м.н. Юдин В.Е.,
д.м.н. Яменсков В.В., д.м.н. Ярошенко В.П.

Авторам, желающим опубликовать свои труды в данном журнале, статьи следует направлять по электронной почте на адрес: jornal_hospitalmed@mail.ru

По вопросам размещения рекламы или рекламных статей обращаться в редакцию журнала



ISSN 2658-6681

Registered by the Federal service for supervision of communications, information technology and mass communications. Registration number series ПИ № ФС77-74606 om 14.12.2018.

It is included in the list of peer-reviewed scientific publications of the Higher Attestation Commission, in which the main results of dissertations for the degree of candidate and Doctor of medical Sciences should be published by order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 427-r of 09.12.2020.

Subscription Index:
81094

The journal is indexed in the Russian science citation index (RSCI)

Responsibility for the reliability of information contained in promotional materials is borne by advertisers

**Alternates
chief editor:**

MD, PhD, DSc, Prof. Alekhnovich A.V.

Technical Editor:
Savelieva Z.A.

e-mail: jornal_hospitalmed@mail.ru

Printed

in LLC «Krasnogorskaya printing house»
143430, Moscow. region, the city of
Krasnogorsk, Communal square, 2
Signed in print
Print from the original author
Order № . Edition 1000 copies.
Format 60x90/8
Offset paper 80 g/m²
Volume of the furnace. I

GOSPITALNAYA MEDICINA NAUKA I PRAKTIKA

HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE

Issued once every two months
Founded in 2018

Vol. 6 • №1 • 2023

EDITOR-IN-CHIEF MD, PHD, DSC ESIPOV A.V.

EDITORIAL BOARD:

MD, PhD, DSc Amkhadova M.A., MD, PhD, DSc Baksheev V.I., MD, PhD, DSc Belyakin S.A., MD, PhD, DSc Bykov V.I., MD, PhD, DSc Vasilev A.Y., MD, PhD, DSc Vinogradov O.I., MD, PhD, DSc Gallyamova Y.A., MD, PhD, DSc Gvasalia B.R., MD, MD, PhD, DSc Grebenyuk A.N., PhD, DSc Gulyaev N.I., PhD, DSc Dmitrashchenko A.A., MD, PhD, DSc Zinovieva O.E., Corr. Member RAS, MD, PhD, DSc Ivanov A.M., MD, PhD, DSc Ivanov D.V., MD, PhD, DSc Kazakov S.P., D, PhD, DSc Kalininskaya A.A., MD, PhD, DSc Karandin V.I., MD, PhD, DSc Kochergin N.G., MD, PhD, DSc Kochetov A.G. MD, PhD, DSc Krasutsky V.V., MD, PhD, DSc Kruglova L.S., MD, PhD, DSc Litvinenko I.V., MD, PhD, DSc Lishchuk A.N., MD, PhD, DSc Lomakin M.V., MD, PhD, DSc Lubashev Y.A., MD, PhD, DSc Masyukova S.A., MD, PhD, DSc Mironenko V.A., MD, PhD, DSc Ovechkin I.G., MD, PhD, DSc Ovchinnikov Y.S., MD, PhD, DSc Oynotkinova O.Sh., MD, PhD, DSc Polunina E.G., MD, PhD, DSc Sabirov D.R., MD, PhD, DSc Sitnikov N.V., MD, PhD, DSc Skvortsov S.V., MD, PhD, DSc Steklov V.I., MD, PhD, DSc Stolyarge A.B., MD, PhD, DSc Sukhorukov A.L., Cand.Sc. Tarasenko G.N., MD, PhD, DSc Turzin P.S., MD, PhD, DSc Tyukov Y.A., Acad. RAS, MD, PhD, DSc Ushakov I.B., MD, PhD, DSc Khyshov V.B., MD, PhD, DSc Sharapov G.N., MD, PhD, DSc Shikina I.B., MD, PhD, DSc Shlyifer S.I., MD, PhD, DSc Eskina E.N., MD, PhD, DSc Yudin V.E., MD, PhD, DSc Yamenskov V.V., MD, PhD, DSc Yaroshenko V.P.

Authors wishing to publish their works in this journal, articles should be sent by e-mail to the address: jornal_hospitalmed@mail.ru

On the placement of advertisements or promotional articles, contact the editorial office of the journal

СОДЕРЖАНИЕ

Клиническая медицина

Пельц В.А., Пачгин И.В., Павленко В.В., Тропин В.Е., Шаталин В.А., Краснов А.О.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ
ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПОСОБОВ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕМОСТАЗА5

Тарасенко Г.Н., Патронов И.В., Грязева Н.В.

ЭКССУДАТИВНЫЙ ПСОРИАЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ11

Кудрявцев Т.М., Полховский А.А., Антипенко Е.А.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МИГРЕНИ И ЭПИЛЕПСИИ15

Павлович И.М., Чумак Б.А., Булгар К.И.

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ21

Амхадова М.А., Иванова Е.В., Кочарян А.М.

ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА-А В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА
ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ28

Мусаилов В.А., Еряшев А.Ф., Харитонов В.В., Пархоменко С.А., Чернеховская Н.Е.

ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА33

Егуазарова А.Г., Шурыгина И.П.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ПАРАМЕТРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЧАСТИЧНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА39

Потехин Н.П., Орлов Ф.А., Хорошилов С.Е., Еманова И.А., Иванов С.С., Харланова А.В.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА У БОЛЬНЫХ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ46

Профилактическая медицина

Есипов А.В., Абушинов В.В., Алехнович А.В.

РЕАЛИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА ПРИМЕРЕ
ЦЕНТРАЛЬНОГО ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ58

Медико-биологические науки

Жукова А.А., Денисов М.Ю.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ
С СИНДРОМОМ ЦИТОЛИЗА67

ПОРЯДОК НАПРАВЛЕНИЯ И ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ
В ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА»71

CONTENTS

Clinical medicine

- Pelts V.A., Pachgin I.V., Pavlenko V.V., Tropin V.E., Shatalin V.A., Krasnov A.O.***
CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL LAPAROSCOPIC RESECTION OF A BENIGN LARGE-SIZED LIVER TUMOR USING COMBINED HEMOSTASIS TECHNIQUES5
- Tarasenko G.N., Patronov I.V., Gryazeva N.V.***
EXUDATIVE PSORIASIS: MODERN APPROACHES TO THERAPY11
- Kudryavtsev T.M., Polkhovsky A.A., Antipenko E.A.***
PATHOPHYSIOLOGICAL INTERRELATIONS OF MIGRAINE AND EPILEPSY15
- Pavlovich I.M., Chumak B.A., Bulgar K.I.***
THE IMPACT OF INFECTION HELICOBACTER PYLORI ON AN ATRIAL FIBRILLATION21
- Amkhadova M.A., Ivanova E.V., Kocharyan A.M.***
THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE-A IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH TRAUMATIC NEUROPATHY OF THE INFERIOR ALVEOLAR NERVE AFTER SURGICAL DENTAL INTERVENTION. CLINICAL CASE28
- Musailov V.A., Eryashev A.F., Kharitonov V.V., Parkhomenko S.A., Chernekhovskaya N.E.***
ENDOLYMPHATIC DRUG THERAPY FOR ACUTE PANCREATITIS33
- Egiazarova A.G., Shurygina I.P.***
HEMODYNAMIC, MORPHOFUNCTIONAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THE PROGRESSION OF PARTIAL OPTIC NERVE ATROPHY39
- Potekhin N.P., Orlov F.A., Khoroshilov S.E., Emanova I.A., Ivanov S.S., Kharlanova A.V.***
ECONOMIC ASPECTS OF THE USE OF REGRESSION ANALYSIS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY46

Preventive medicine

- Esipov A.V., Abushinov V.V., Alekhnovich A.V.***
IMPLEMENTATION OF THE DEVELOPMENT STRATEGY OF THE MILITARY MEDICAL ORGANIZATION ON THE EXAMPLE OF THE CENTRAL MILITARY HOSPITAL58

Medical and biological Sciences

- Zhukova A.A., Denisov M.Y.***
FEATURES OF THE CLINICAL AND LABORATORY STATUS OF PATIENTS WITH CYTOLYSIS SYNDROME67
- THE PROCEDURE FOR SENDING AND REQUIREMENTS FOR ARTICLES FOR PUBLICATION ON THE JOURNAL «HOSPITAL MEDICINE: SCIENCE AND PRACTICE»71

Клиническая медицина

Clinical medicine

УДК 617-089:616-006.03:616.36:616-005.1-08 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.43.31.001 © Коллектив авторов, 2023

Пельц В.А.^{1,2}, Пачгин И.В.¹, Павленко В.В.², Тропин В.Е.¹, Шаталин В.А.¹, Краснов А.О.¹

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПОСОБОВ КОМБИНИРОВАННОГО ГЕМОСТАЗА

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская клиническая больница скорой помощи им. М. А. Подгорбунского», Российская Федерация, г. Кемерово.

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет», Российская Федерация, г. Кемерово

Аннотация. В настоящем сообщении показаны возможности успешного специализированного хирургического лечения пациентки с гепатоцеллюлярной аденомой правой доли печени больших размеров и применения лапароскопической техники комбинированного гемостаза.

Ключевые слова: лапароскопическая резекция печени, лапароскопический турникет, комбинированный способ гемостаза при лапароскопической резекции печени.

Pelts V.A.^{1,2}, Pachgin I.V.¹, Pavlenko V.V.², Tropin V.E.¹, Shatalin V.A.¹, Krasnov A.O.¹

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL LAPAROSCOPIC RESECTION OF A BENIGN LARGE-SIZED LIVER TUMOR USING COMBINED HEMOSTASIS TECHNIQUES

¹ State Autonomous Health Institution "Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunskiy.", Russian Federation, Kemerovo

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kemerovo State Medical University", Russian Federation, Kemerovo.

Abstract. This report shows the possibilities of successful specialized surgical treatment of a patient with large hepatocellular adenoma of the right lobe of the liver and the use of laparoscopic combined hemostasis technique.

Keywords: Laparoscopic liver resection, laparoscopic turnstile, combined method of hemostasis in laparoscopic liver resection.

Введение.

Следует отметить, что в настоящее время, несмотря на развитие современной диагностической базы и мультидисциплинарных подходов, вопросы своевременной диагностики опухолей печени остаются открытыми, а заболеваемость первичным раком печени, включая гепатоцеллюлярную карциному и внутрипеченочную холангиокарциному, растет и является важным источником смертности от рака во всем мире [1]. Значимый вклад в когорту больных опухолевым поражением печени вносят печеночные метастазы колоректального рака, который является одним из самых распространенных злокачественных новообразований во всем мире [2].

Лечение опухолей печени остается далекой от решения проблемой, что связано не только с истинным ростом заболеваемости и отсутствием стандартизации лечебных подходов, а также актуальных клинических рекомендаций, но и зачастую неудовлетворительным результатами лечения.

Несмотря на развитие современной хирургической гепатологии, потенциально «резектабельные» случаи клинических наблюдений опухолей отмечаются на уровне не более чем у 15–35% [3, 4].

На этом фоне гепатоцеллюлярные аденомы являются редкими (~0,01% населения) доброкачественными опухолями, которые обычно возникают при отсутствии хронических заболеваний печени, что обуславливает трудности при их дифференциальной диагностике в рутинной клинической практике. Самым сильным фактором риска развития гепатоаденомы является длительное воздействие оральных контрацептивов. Хотя заболеваемость среди населения в целом близка к 1 случаю на 1 миллион человек, женщины, принимающие оральные контрацептивы, имеют значительно более высокую заболеваемость, приближающуюся к 30 случаям на 1 миллион человек. Другие факторы риска включают в себя болезнь накопления гликогена I и III типа, анаболические андрогены, а также ожирение и метаболический синдром. В отличие

от других доброкачественных опухолей печени, гепатоаденома может осложняться кровотечением, кровоизлиянием и злокачественной трансформацией. Гепатоцеллюлярная аденома является доброкачественным поражением с потенциалом злокачественности от 4% до 8%, однако, современное понимание гепатоаденомы значительно эволюционировало. В настоящее время известно, что данная опухоль также может развиваться у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, некоторыми сосудистыми пороками развития или алкогольным циррозом печени. Более того, существует большое разнообразие подтипов этого сложного заболевания, что очень затрудняет разработку рекомендаций по лечению [5].

Хирургическое лечение обычно выбирают для симптоматических пациентов, поражений более 5 см и при неопределенности диагноза [5–7].

В последние годы малоинвазивные методы все чаще применяются в хирургии печени, что связано с множеством безусловных преимуществ лапароскопической хирургии перед «открытой».

Из-за высокой скорости эволюции и многообразия современных технических методов осуществления и хирургических приемов в разделе диагностики и лечения опухолей печени, относительно трудной задачей является поддержание надлежащего и «актуального» состояния лапароскопической хирургии печени в каждом отдельно взятом учреждении, в особенности технического её аспекта.

Современные способы разделения паренхимы печени, способы прецизионного гемостаза раневой поверхности после резекции, способы сосудистой изоляции афферентного кровотока крови печени (лапароскопический интракоропральный маневр Прингла, установка комбинированного лапароскопического турникета на гепатодуоденальную связку), а также используемые гемостатические композиции существенно уменьшают операционную кровопотерю, а иногда делают её полностью клинически не значимой, вплоть до не подлежащей учету, что позволяет избежать неблагоприятных последствий массивной кровопотери, дополнительного дренирования зоны вмешательства и риска развития тяжелых общих и местных осложнений в послеоперационном периоде [8–16].

Таким образом, настоящая публикация преследует целью актуализацию подходов в хирургическом лечении доброкачественных опухолей печени больших размеров [17].

Материал и методы:

Представлен клинический случай лечения пациентки О., 36 лет, самостоятельно обратившейся на консультацию в Кузбасский областной гепатологический центр с направительным диагнозом «Объемное образование правой доли печени».

Больная О. 36 лет обратилась на консультацию в ГАУЗ ККБ СМП им. М.А. Подгорбунского к врачу хирургу-гепатологу с жалобами на снижение массы тела до 10 кг за два месяца, обильное выпадение волос, периодические боли в области правого подреберья. У пациентки на руках были результаты: ультразвукового исследования (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), по результатам которых – в правой доли печени, в проекции S VII-VIII образование 59x57мм. Больная госпитализирована в стационар с целью хирургического лечения в Кузбасском областном гепатологическом центре.

Антропометрические данные: рост – 165 см, масса тела – 92 кг, ИМТ=33,8 кг/м², окружность грудной клетки – 72 см, окружность живота – 86 см.

Рутинное клиничко-лабораторное исследование не показало отклонений от нормы.

*По данным дооперационного УЗИ: Печень КВР 139 мм, контуры ровные, структура диффузно неоднородная, повышенной эхогенности. В проекции 7 сегмента объемное образование 58*47 мм, сниженной эхогенности, по УЗ-картине более вероятно выходит на контур (нео?). Желчный пузырь обычной формы, 74*25 мм, стенка 2 мм. Содержимое эхонегативное. ОЖП не визуализируется. Воротная вена 12 мм. Внутрпеченочные желчные протоки не расширены. Поджелудочная железа нормальных размеров, контуры ровные, структура неоднородная, средней эхогенности. Проток 1 мм. Селезенка 98*37 мм, структурно не изменена. Другой патологии органов брюшной полости не выявлено.*

*По данным МСКТ (рис. 1-3): Печень увеличена в размере 239x102,6 мм. В правой доле печени в периферических отделах S7 сегмента определяется округлой формы образование повышенной плотности, размерами 60*51 мм, по отношению к паренхиме печени. В правой доле центральной части пониженной плотности, овальной формы, с центральным рубцом пониженной плотности образование с равномерной структурой, без капсулы. Протоки в печени и сосуды не расширены, желчный пузырь размером 50x21,5 мм, без рентгенконтрастных образований. Поджелудочная железа размером с четким контуром без признаков инфильтрации клетчатки и без пато-*

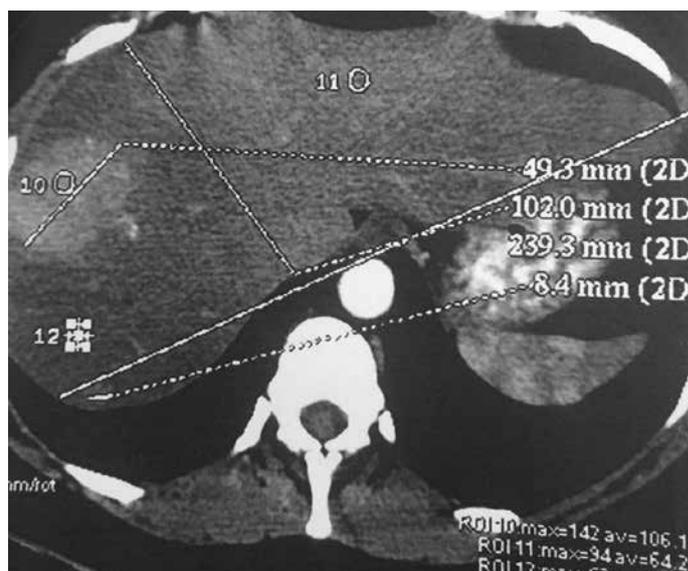
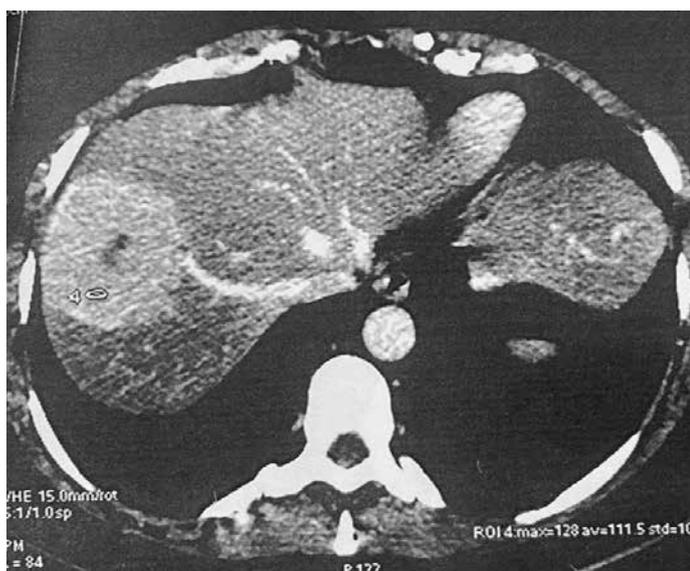


Рис. 1, 2. МСКТ пациентки с контрастированием (ранняя артериальная фаза). Определяется гиперденсивное, за счет накопление контраста образование в S7 с гиподенсивным включением

логических очагов. Общий желчный проток в головке не расширен. Надпочечники и селезенка без патологии. Патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено.

21.08.2018 г. в Кузбасском областном гепатологическом центре впервые в регионе выполнена лапароскопическая резекция доброкачественной опухоли печени больших размеров с использованием способов комбинированного гемостаза (местные способы гемостаза (см. рис. 7–9), лапароскопический маневр Прингла (рис. 4–6)) [патент на изобретение 2772189 С1, 18.05.2022].

Ход операции: время операции: 151 минута, время инициации турникета на гепатодуоденальную связку 30 минут (лапароскопический маневр Прингла) [14].

Под ЭТН пневмоперитонеум. Введены троакары: 1-12 мм, 3-10 мм, 2-5 мм. При ревизии внутренние органы б/о. Печень умеренно увеличена, красно-коричневого цвета с желтоватыми вкраплениями, край слегка закруглен, капсула гладкая, тусклая, консистенция печени тестоватая. В проекции S VII визуализируется образование до 5 см диаметром, покрыто тонкой капсулой, розовато-коричневого цвета, с сосудистым рисунком, плотно-эластичной консистенции. Объем операции – сегментэктомия S VII. На гепатодуоденальную связку наложен турникет по мет. Прингла. Намечена линия резекции. Выполнена сегментэктомия S VII с опухолью. Сосудистая ножка обработана Endo GIA Ultra. Гепатодуоденальная связка пережата турникетом в течение 40 мин. Гемостаз биполярной, мягкой контактной и аргонусиленной коагуляцией. На раневую поверхность аппликация пластин тахокомба

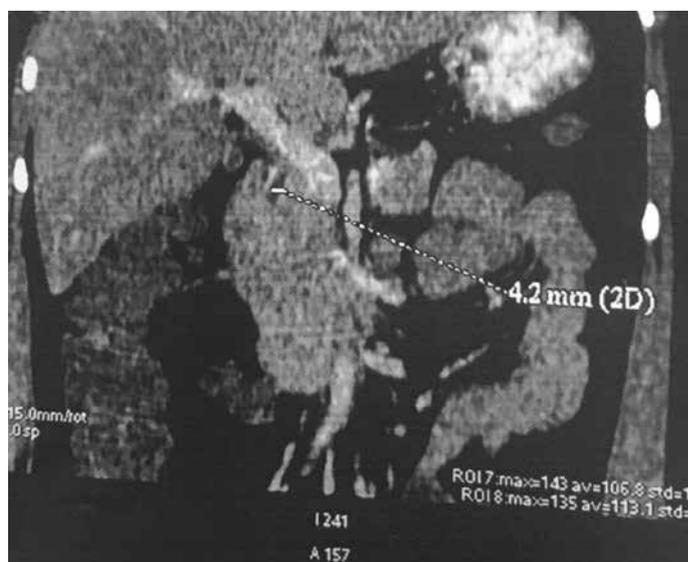


Рис. 3. МСКТ поздней артериальной и венозной фазы контрастирования определяется вымывание контрастного препарата из образования

и Surgiflo. Кровопотеря неучитываемая, минимальная. Контроль гемо-билиостаза – стойкий. Резецированный участок печени эвакуирован в контейнере через параумбиликальный доступ.

Страховые дренажи: поддиафрагмально справа – 2, подпеченочно справа – 1. Санация брюшной полости. Послойное ушивание с внутрикожными косметическими швами.

Результаты: В ходе оперативного вмешательства не было отмечено осложнений, был минимальный объем кровопотери. Послеоперационный период прошел без осложнений. Страховые дренажи удалены ко 2 суткам после операции. Выписка пациентки на пятые сутки после операции в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап.

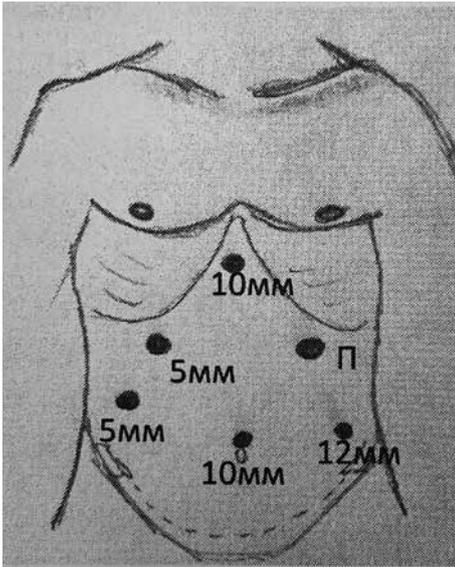


Рис. 4. Схематичная иллюстрация введения операционных портов



Рис. 5. Интраоперационное фото расстановки троакаров с применением лапароскопического интракорпорального маневра Прингла

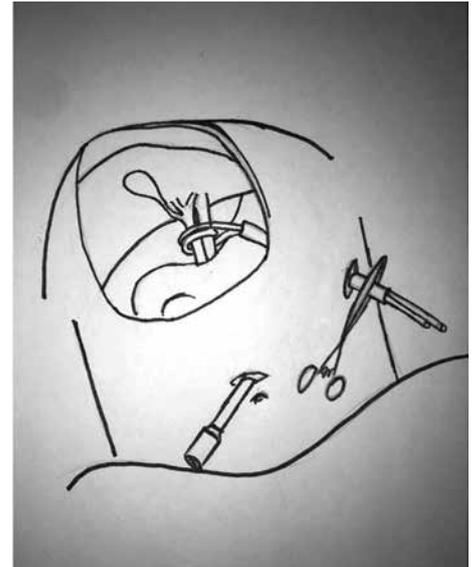


Рис. 6. Схема применения лапароскопического интракорпорального маневра Прингла



Рис. 7. Опухоль правой доли печени



Рис. 8. Опухоль правой доли печени атипичная резекция



Рис. 9. Лапароскопический прием Прингла: турникет подготовлен к экспозиции на гепатодуоденальную связку



Рис. 10. Способы комбинированного гемостаза – бесконтактная аргонплазменная коагуляция



Рис. 11. Способы комбинированного гемостаза – наложение пластин «Тахокомб»



Рис. 12. Способы комбинированного гемостаза – аппликация гемостатического абсорбируемого материала «Surgicel fibrillar»)»

Обсуждение:

Проведенный обзор литературы показывает, что гепатоаденома печени как патология встречается редко, а распространенность первичных и метастатических злокачественных опухолей печени достаточно высока и по этой причине каждый случай диагностики опухоли печени должен обсуждаться с позиций мультидисциплинарного подхода, чтобы не было рисков ошибок при диагностике и определении рациональной хирургической тактики. Такие факторы, как возраст пациентки, её желание забеременеть, размеры опухоли и неопределенность диагноза, должны учитываться при принятии совместного решения об операции в условиях многопрофильной команды.

Приведенная демонстрация клинического случая показывает эффективность и безопасность применяемой интраоперационной техники гемостаза при лапароскопической резекции печени, снижение рисков осложнений в послеоперационном периоде пациента, а также минимальный оборот больничной койки.

На основании этого, авторы считают, что при лечении опухолевого поражения печени, там, где нет противопоказаний, следует отдавать предпочтение лапароскопическому способу лечения.

Заключение:

Настоящим мы сообщаем о современных возможностях выполнения лапароскопической резекции печени и комбинации использования средств гемостаза при удалении гепатоаденомы больших размеров.



Рис. 12. Вид области введения портов на седьмые сутки после операции

Литература

1. Orcutt S.T., Anaya D.A. Liver Resection and Surgical Strategies for Management of Primary Liver Cancer. *Cancer Control*. 2018 Jan-Mar;25(1):1073274817744621. doi: 10.1177/1073274817744621. PMID: 29327594; PMCID: PMC5933574.]
2. Kabir T, Syn N., Goh B.K.P. Current status of laparoscopic liver resection for the management of colorectal liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2020Jun;11(3):526-539. doi: 10.21037/jgo.2020.02.05. PMID: 32655931; PMCID:PMC7340801.
3. Воздвиженский М.О., Соловов В.А., Дудко С.М., Тюрин А.А., Князев Р.А. Резекция печени in situ split: новая стратегия в лечении первично нерезектабельных опухолей печени /М.О. Воздвиженский [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, № 2(3). – С. 495-497.

4. Hagness M., Foss A., Line P.D. et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer // *Ann. Surg.* 2013. Vol. 257. P. 800–806.
5. Gaspar-Figueiredo S., Kefleyesus A., Sempoux C., Uldry E., Halkic N. Focal nodular hyperplasia associated with a giant hepatocellular adenoma: A case report and review of literature. *World J Hepatol.* 2021 Oct 27;13(10):1450-1458. doi: 10.4254/wjh.v13.i10.1450. PMID: 34786179; PMCID: PMC8568569.
6. Haring M.P.D., Spijkerboer C.S., Cuperus F.J.C., Duiker E.W., de Jong K.P., de Haas R.J., de Meijer V.E. Behavior and complications of hepatocellular adenoma during pregnancy and puerperium: a retrospective study and systematic review. *HPB (Oxford).* 2021 Aug;23(8):1152-1163. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.019. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33985906.
7. Mittal S., Gopal P., Khatri G., Singal A.G. Evaluation and Management of Hepatocellular Adenomas. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021 Feb 28;17(2):57-60. doi: 10.1002/cld.949. PMID: 33680436; PMCID: PMC7916436.
8. Inoue Y., Suzuki Y., Fujii K., Kawaguchi N., Ishii M., Masubuchi S., Yamamoto M., Hirokawa F., Hayashi M., Uchiyama K. Laparoscopic Hepatic Resection Using Extracorporeal Pringle Maneuver. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018 Apr;28(4):452-458. doi: 10.1089/lap.2017.0196. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099658.
9. Zhang E.L., Huang Z.Y., Chen X.P. Rationality and necessity of vascular stapler application during liver resection (Review). *Exp Ther Med.* 2021 May;21(5):498. doi: 10.3892/etm.2021.9929. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33791007; PMCID: PMC8005682.
10. Rahbari N.N., Elbers H., Koch M., Vogler P., Striebel F., Bruckner T., Mehrabi A., Schemmer P., Büchler M.W., Weitz J. Randomized clinical trial of stapler versus clamp-crushing transection in elective liver resection. *Br J Surg.* 2014 Feb;101(3):200-7. doi: 10.1002/bjs.9387. Epub 2014 Jan 8. PMID: 24402888.
11. Yoh T., Cauchy F., Soubrane O. Techniques for laparoscopic liver parenchymal transection. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2019 Dec;8(6):572-581. doi: 10.21037/hbsn.2019.04.16. PMID: 31929984; PMCID: PMC6943017.
12. Yang Y., Peng Y., Chen K., Wei Y., Li B., Liu F. Laparoscopic liver resection with "ultrasonic scalpel mimic CUSA" technique. *Surg Endosc.* 2022 Dec;36(12):8927-8934. doi: 10.1007/s00464-022-09341-4. Epub 2022 Jun 7. Erratum in: *Surg Endosc.* 2022 Sep 9; PMID: 35672503.
13. Земляной А.Б. Средство местного гемостаза — текучая активная гемостатическая матрица. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;5:104-115. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019051104>
14. Способ временного гемостаза при лапароскопических резекциях печени и устройство для его осуществления /Пельц В.А., Салимов В.Р., Пачгин И.В., Краснов К.А., Подолужный В.И., Краснов А.О., Заруцкая Н.В., Аминов И.Х., Сохарев А.С., Керопян С.Е., Тропин В.Е. Патент на изобретение 2772189 С1, 18.05.2022. заявка № 2021128383 от 28.09.2021.
15. Renzulli M., Clemente A., Tovoli F., Cappabianca S., Bolondi L., Golfieri R. Hepatocellular adenoma: An unsolved diagnostic enigma. *World J Gastroenterol.* 2019 May 28;25(20):2442-2449. doi: 10.3748/wjg.v25.i20.2442. PMID: 31171888; PMCID: PMC6543239.
16. Иванов Ю.В., Алехнович А.В., Пастухов А.И. Новые подходы к комплексному лечению билиарного панкреатита / *Анналы хирургии.* 2005. № 4. С. 43-47.
17. Schmelzle M., Krenzien F., Schöning W., Pratschke J. Laparoscopic liver resection: indications, limitations, and economic aspects. *Langenbecks Arch Surg.* 2020 Sep;405(6):725-735. doi: 10.1007/s00423-020-01918-8. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32607841; PMCID: PMC7471173.

Контакты авторов:

Пельц В.А.

e-mail: vpel_c@rambler.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Тарасенко Г.Н.^{1,2,3}, Патронов И.В.¹, Грязева Н.В.⁴

ЭКССУДАТИВНЫЙ ПСОРИАЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» МГУПП, г. Москва, Россия

⁴ АО Медси 2, КДЦ Медси на Красной Пресне, Москва, Россия

Аннотация. Авторами представлен опыт использования биологического препарата нетакимаб с тяжелой формой экссудативного псориаза. Они считают, что применение нетакимаба в лечении тяжелых форм псориаза является перспективным направлением назначения биологической терапии.

Ключевые слова: экссудативный псориаз, биологическая терапия, нетакимаб, интерлейкины.

Tarasenko G.N.^{1,2,3}, Patronov I.V.¹, Gryazeva N.V.⁴

EXUDATIVE PSORIASIS: MODERN APPROACHES TO THERAPY

¹ FSBI «The National Medical Research Center of High Medical Technologies - the Central Military Clinical Hospital of A.A. Vishnevsky» Russian defense Ministry, Krasnogorsk, Russia

² FSBEI of Higher Professional Education «Russian medical academy continuous professional formation», Moscow, Russia

³ Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia

⁴ JSC «Medsi 2», the Kliniko-diagnostic centre «Medsi on Red Presne», Moscow, Russia

Abstract. Authors presented experience of use of biological medicine netakimab with a severe form of exudative psoriasis. They consider that application of a netakimab in treatment of severe forms of psoriasis is the perspective direction of purpose of biological therapy.

Keywords: exudative psoriasis, biological therapy, netakimab, interleukins.

Псориаз – системный иммуноассоциированный рецидивирующий дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1-3].

Впервые псориаз как самостоятельное заболевание в 1841 году выделил Гебра [4]. Распространенность заболевания, по литературным данным составляет 1-5% населения развитых стран [1, 5].

В зависимости от размеров и характера высыпных элементов различают как типичные клинические формы, так и атипичные – интертригинозный, экссудативный, пустулезный псориаз, и псориаз эритродермию [4].

Экссудативный псориаз – это хроническая воспалительная тяжёлая разновидность псориаза неинфекционного генеза, характеризующаяся выраженностью экссудативного компонента на фоне иммунных нарушений. Встречается эта форма довольно часто, обусловлена выраженностью экссудативного компонента воспалительной реакции в

прогрессирующем периоде заболевания. Экссудат, проникая на поверхность папулы, пропитывает скопления чешуек, превращая их в образования сходный по внешнему виду с корками. Такие вторичные элементы кожной сыпи называют чешуйко-корками. Клинически проявляется формированием очагов воспаления из бляшек, пропитанных экссудатом, с плотными корками на поверхности при отсутствии первичной эритемы. При удалении бляшек обнажаются эрозии, присоединяется вторичная инфекция. В диагностической триаде отсутствует феномен стеаринового пятна, сохраняется терминальная плёнка, капельное кровотечение [6].

Лечение экссудативного псориаза преследует цель терапии – подавление воспаления, продление ремиссии. Лечение экссудативного псориаза делят на местное и общее. Наружно используют кортикостероиды, ретиноиды, мази на основе дёгтя и витаминов, салициловые мази, примочки из травяных настоев. Это лечение следует проводить в зависимости от стадии заболевания. В большинстве случаев для наружной терапии применяют мази и кремы. Однако мази более эффективны, чем кремы, но они косметически менее удобны, поэтому следует назначать и то, и другое чередуя между собой (утром крем, мази – на ночь) [6].

Общие лечебные мероприятия заключаются в назначении дезинтоксикационной терапии, витаминотерапии, гепатопротекторов, ретиноидов, антигистаминных средств, мочегонных препаратов, цитостатиков, антиметаболитов, коротких курсов кортикостероидов. В редких случаях (из-за побочных эффектов) применяют антагонисты фактора некроза опухолей альфа (Анти-ФНО), НПВС с целью обезболивания. При экссудативном псориазе эффективно УФО, ПУВА-терапия. В тяжёлых случаях проводят гемосорбцию и плазмаферез.

В современной дерматологии применяют терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБТ). Эти новые агенты иммуномодулирующей терапии взаимодействуют со специфическими молекулами в опосредуемом Т-клетками воспалительном процессе и оказывают противовоспалительное действие [7]. Генно-инженерные биологические препараты, зарегистрированы в Российской Федерации для лечения псориаза и псориатического артрита, можно разделить на две группы: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа и ингибиторы отдельных интерлейкинов [8]. В своей практике мы чаще применяем препараты второй группы.

Воспаление кожи при псориазе влияет на различные системные заболевания, усугубляя их течение. Почти все они зависят от тяжести течения псориаза и системного лечения, особенно биологическими препаратами, которые полезны для предотвращения воспалительных реакций; поэтому для врачей важно правильно определить тактику терапии.

Связь псориаза наблюдалась при цереброкрово-оваскулярных заболеваниях, остеопорозе, неалкогольной жировой болезни печени, терминальной стадии почечной недостаточности, хроническом риносинусите и хронической обструктивной болезнью легких, также проведено несколько небольших когортных исследований, показывающих связь с гипотиреозом, эндометриозом и воспалительными заболеваниями кишечника.

Системная терапия, особенно биологические препараты, могут ослаблять развитие системных воспалительных реакций и снижать риск развития других, что указывает на важность регулирования кожной воспалительной реакции у пациентов с псориазом. Напротив, известно, что воспаления в отелных органах становятся факторами риска развития псориаза. Например, увеит в анамнезе увеличивает будущий риск развития псориаза.

Предполагается, что иммунологические взаимодействия между органами определяют степень, насколько один очаг воспаления приводит к дисфункции других; следовательно, общие ключевые факторы в патогенезе системных воспалительных заболеваний говорят о важности вовремя назначенной системной терапии [9].

Приводим наше наблюдение.

Пациентка К., 1967 года рождения, поступила в отделение в апреле 2022 года с жалобами на зудящие высыпания на коже волосистой части головы, туловища, конечностей, наличие трещин на коже подошвенной поверхности стоп, боли в стопах, усиливающиеся при ходьбе.

Из анамнеза установлено: в 2012 г. диагностирован псориаз, обострения заболевания возникают ежегодно в осенне-зимний период. В 2018 г. в клинике Германии стационарно проводилась ПУВА-терапия, была достигнута клиническая ремиссия псориаза, однако это носило временный эффект. Настоящее обострение псориаза в течение месяца. Наследственность отягощена – у бабушки псориаз. Пациентка курит. В июле 2021 года привита вакциной Спутник-V.

Сопутствующие заболевания: с 1995 года мочекаменная болезнь, проводилась дистанционная нефролитотрипсия. В течение нескольких лет диагностируется гипотиреоз, постоянно принимает L-тироксин в дозе 75 мкг.

Дерматологический статус: Поражение кожи носит распространенный характер: на коже туловища, конечностей, волосистой части головы множественные плоские эпидермодермальные папулы розовато-красного цвета, в диаметре до 1 см, сливающиеся в бляшки, с четкими границами, размером более ладони больной. На поверхности папул и бляшек мелкоотрубевидное и пластинчатое шелушение серебристо-белыми чешуйками. На коже нижних конечностей на фоне разлитой гиперемии выраженный отек, отмечаются явления экссудации, незначительного мокнутия и корко-чешуек. В области разгибательных поверхностей коленных суставов, подошвенной поверхности стоп линейные трещины. Симптомы «стеаринового» пятна, «терминальной» пленки, точечного кровотечения, Кебнера положительные. Дермографизм красный (Рис. 1-2). От применяемого лечения: витамины, кальция глюконат, антигистаминные, реамберин, наружное, должного эффекта не получили. Через 3 недели решением консилиума назначено курсовое лечение генно-инженерным биологическим препаратом Эфлейра (нетакимаб) в дозе 120 мг в виде двух

подкожных инъекций, индукцию проводили на 0, 1, 2 неделе, далее поддерживающая терапия 1 раз в месяц. В настоящее время пациентка продолжает получать лечение – кожный покров чистый, осложнений и нежелательных эффектов не отмечает (Рис. 3-4).

Таким образом, использование биологического препарата нетакимаб с тяжелой формой эксудативного псориаза является перспективным направлением назначения биологической терапии.



Рис. 1, 2. Пациентка К., 1967 года рождения. Клинические проявления при поступлении



Рис. 3, 4. Пациентка К., 1967 года рождения. Клинические проявления в процессе лечения препаратом Эфлейра через 3 месяца от начала терапии»

Литература

1. Псориаз / [под ред. А.А. Кубановой]. - М.: ДЭКС-Пресс, 2008. - (Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов. Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем.- 5-е изд., перераб. и доп. - М.: Деловой экспресс, 2016. - 768 с.
2. Хобейш М.М. Практическое руководство по терапии пациентов с псориазом, псориатическим артритом генно-инженерными биологическими препаратами. - СПб.: 2021.: - 138 с.
3. Тарасенко Г.Н., Паценко М.Б., Алехнович А.В. Генно-инженерная биологическая терапия псориаза: перспективное направление в военно-медицинской организации / Госпитальная медицина: наука и практика. Т. 1.- специальный выпуск .- 2018. С. 75-78.
4. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни. Учебник для врачей и студентов мед. Вузов.- М.: «Триада_Х», 1999 г., 688 стр.
5. Пальцев М.А., Потекаев Н.Н., Казанцева И.А., Лысенко А.И., Лысенко Л.В., Червонная Л.В. / Клинико-морфологическая диагностика заболеваний кожи (атлас). - М.: Медицина, 2004. - 432 с.: ил. - (Учеб. лит. Для студ. мед. вузов).
6. Псориатическая болезнь. Диагностика, терапия, профилактика / К.И. Разнатовский, О.В. Терлецкий. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 352. - (Серия Библиотека врача-специалиста).
7. Хебиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Томас П. Хебиф; Пер. с англ.; Под общ. ред. акад. РАМН, проф. А.А. Кубановой. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 672 с.: ил.
8. Тарасенко Г.Н., Патронов И.В. Поражение ногтей при псориазе и возможности терапии // Госпитальная медицина: наука и практика.- 2022.-Том 5, № 4 .- С.10 - 12.
9. Tashiro T, Sawada Y. Psoriasis and Systemic Inflammatory Disorders / Int J Mol Sci. -2022. - Apr 18.-V.23.-№8.- p.44-57. doi: 10.3390/ijms23084457. PMID: 35457278; PMCID: PMC9028262.

Контакты авторов:

Тарасенко Г.Н.

e-mail: drtarasenko@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 638.15-092:616.857:616.853

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.59.13.003

© Коллектив авторов, 2023

Кудрявцев Т.М.¹, Полховский А.А.², Антипенко Е.А.¹**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МИГРЕНИ И ЭПИЛЕПСИИ**¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, г. Нижний Новгород, Россия² Медицинский центр преморбидных и неотложных состояний ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь имени П.В. Мандрыка» МО РФ, Москва, Россия

Аннотация. Цель исследования – уточнить наличие общих патофизиологических и генетических механизмов развития мигрени и эпилепсии. Раздражение (разжигание) и сенсibilизация, повышенная возбудимость коры головного мозга при мигрени, общий механизм кортикальной распространяющейся депрессии имеют тесные патогенетические связи между мигренью и эпилепсией. Патофизиологическая модель двунаправленной сочетанной патологии между мигренью и эпилепсией основывается на биологической восприимчивости, обусловленной как ядерными, так и митохондриальными геномными особенностями.

Ключевые слова: мигрень, эпилепсия, патогенетическая связь.

Kudryavtsev T.M.¹, Polkhovsky A.A.², Antipenko E.A.¹**PATHOPHYSIOLOGICAL INTERRELATIONS OF MIGRAINE AND EPILEPSY**¹ Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Volga Research Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia² Medical Center for Premorbid and Emergency Conditions of the P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. The aim of the study is to clarify the presence of common pathophysiological and genetic mechanisms of migraine and epilepsy. Irritation (kindling) and sensitization, increased excitability of the cerebral cortex in migraine, the general mechanism of cortical spreading depression have close pathogenetic links between migraine and epilepsy. The pathophysiological model of bidirectional combined pathology between migraine and epilepsy is based on biological susceptibility due to both nuclear and mitochondrial genomic features.

Keywords: migraine, epilepsy, pathogenetic relationship.

Мигрень и эпилепсия являются распространенными неврологическими заболеваниями. Одним из механизмов, лежащим в основе эпидемиологической связи между этими заболеваниями, является общий патогенный фактор (приобретенный либо генетический), что приводит к взаимному усилению фактора риска [20, 24]. Электрические трансмембранные градиенты и функциональные изменения мембранных каналов и нейротрансмиттеров влияют на возбудимость коры головного мозга, а дисбаланс возбуждающих (глутамат) и тормозящих (ГАМК) факторов играет ключевую роль в возникновении эпилепсии и мигрени. Различные мутации в гене ионного канала и рецептора нейротрансмиттера вызывают сочетающиеся эпилептические и мигренозные синдромы [3, 6, 15]. Таким образом, взаимосвязь между этими заболеваниями является следствием сложного взаимодействия между множеством генов и факторами окружающей среды и индивидуальными факторами, а поиск патогенетических связей имеет важное научно-практическое значение.

Цель исследования. Уточнить наличие общих патофизиологических и генетических механизмов развития мигрени и эпилепсии.

Материал и методы. В статье использованы результаты анализа, обобщения и сравнения литературных данных (1951–2021), полученных из баз данных PubMed, Cochrane Reviews, Академия Google, Scopus, RusMed, RSCI, CA(pt). Обзор отражает современные теоретические и практические работы, в нем описаны основные направления и итоги исследований, содержащихся в трудах ведущих ученых в предметной области.

Результаты и обсуждение. Метаболизм глутаматергической (Jen J.C. et al., 2005) [1], серотонинергической (Johnson M.P., Griffiths L.R., 2005) [2], дофаминергической систем (Chen S.C., 2006) [3] и функция ионных каналов (натрия, калия и хлорида) могут быть нарушены как при эпилепсии, так и при мигрени (Pietrobon D., 2010) [4]. В частности, вполне вероятно, что ионные каналы, управляемые напряжением, играют решающую роль в возникновении мигрени и эпилепсии (Di Stefano et al., 2020) [5]. После блокады либо Ca²⁺-каналов P-/Q-типа, либо NMDA-рецепторов CSD (кортикальная распространяющаяся депрессия/торможение) не может быть индуцирована в срезах коры головного мозга мышей дикого типа. Напротив, блокада Ca²⁺-каналов N- или R-типа оказывает лишь не-

значительное ингибирующее действие на порог CSD и скорость распространения. Эти результаты подтверждают модель, согласно которой инициация и распространение CSD, участвующей в формировании мигренозного приступа, требуют притока Ca^{2+} через пресинаптические каналы Ca^{2+} P-/Q-типа, которые, в свою очередь, высвобождают глутамат из синапсов возвратных пирамидальных клеток коры и активируют NMDA-рецепторы (Lönnqvist T., 2009) [6].

Сходными механизмами при этих расстройствах являются раздражение (разжигание), центральная сенсibilизация и повышенная возбудимость нейронов.

Раздражение (разжигание) и сенсibilизация

Разжигание – это явление, при котором повторяющаяся индукция эпилептических припадков делает кору головного мозга более возбудимой к стимулу. Разжигание (раздражение) миндалина крысы является наиболее известной экспериментальной моделью эпилепсии. Этот процесс может быть вовлечен в прогрессирующее утяжеление эпилептических синдромов и может стать причиной рефрактерности к лечению, наблюдаемой у 40% пациентов.

С другой стороны, R.Burstein (2000) была предложена в качестве механизма кожной аллодинии болевая сенсibilизация чувствительных нейронов тройничного нерва и таламуса [7]. Этот механизм, зафиксированный T.W.Vanderah et al. (2001), после хронического воздействия опиатов [8] может быть вовлечен в «головную боль от чрезмерного приема лекарств» – состояние, связанное с мигренью, возникающее при чрезмерном использовании «острых» лечебных соединений и характеризующееся прогрессированием частоты приступов до ежедневной хронической головной боли и плохой реакцией на лечение.

Повышенная возбудимость коры головного мозга при мигрени

Концепция корковой гипервозбудимости, как ключевого фактора мигрени, появилась совсем недавно. В 1990 г. K.M.A.Welch et al. [9] предположили, что измененный статус возбудимости затылочной коры может быть важным патогенетическим фактором мигрени, вероятно, снижая порог развития CSD, нейрофизиологического события, лежащего в основе MWA. В последние годы появилось больше свидетельств, подтверждающих существование такого измененного состояния возбудимости как

при мигрени с аурой, так и без нее. Предполагаемые механизмы, по мнению K.M.A.Welch (2005), включают нарушение митохондриального метаболизма, нарушение ионных каналов и снижение уровня магния [10].

Эпилепсия и мигрень являются аномальными нервно-возбудительными заболеваниями. Эпилептические припадки – клинические проявления, которые представляют собой аномальную пароксизмальную гиперсинхронную активность нейронов головного мозга. Эпилептиформный разряд является патофизиологической основой эпилептических припадков, которые сопровождаются большим оттоком ионов калия и аномальным притоком кальция, а также аномальным движением ионов натрия и хлорида. Дисфункция ионных каналов вызвана генетическим дефектом, который тесно связан с возникновением двух заболеваний; представлены новые доказательства внутренней связи этих двух заболеваний. Показано, что эпилепсия является типичным заболеванием ионных каналов. Вся мозговая активность, включая эпилепсию, регулируется потенциалами действия, возникающими в нейронах. Возникновение потенциалов действия в нейроне или группе нейронов, по мнению R.A.Badawy et al. (2009), зависит от баланса синаптического возбуждения и торможения [11]. Нарушение баланса может быть достигнуто аномалиями обмена ГАМК (который может быть основным нейротрансмиттером-ингибитором) или глутамата (который может быть ядром возбуждающего нейротрансмиттера). M.P.Beenhakker et al. (2009) считают, что распространенная идиопатическая эпилепсия является наследственной, и это может произойти из-за различных типов мутаций в генах, кодирующих рецепторы ГАМК, или мутаций в других каналах, таких как кальциевые каналы, которые регулируют аномальную синхронизацию между таламусом и корой головного мозга, приводящую к генерализованным разрядам в виде скачкообразных волн [12]. Кроме того, конечным общим путем потенциалов действия является необходимость многократного открытия и закрытия натриевого канала, управляемого напряжением, поэтому некоторые идиопатические припадки обусловлены мутациями в натриевом канале.

Наиболее распространенным механизмом действия противосудорожных препаратов, таких как фенитоин и карбамазепин, по мнению R.H.Levy et al. (1995), является подавление быстрого откры-

тия и закрытия натриевых каналов [13]. Кроме того, топирамат, который является антагонистом глутаматного рецептора AMPA-типа и ослабляет ингибитор карбоангидразы, усиливает активность ГАМК на хлоридных каналах и уменьшает открытие кальциевых каналов L-типа. В то же время эти противоэпилептические препараты также эффективны при мигрени, и это может указывать на то, что при мигрени также происходят какие-то изменения ионных каналов.

Дисфункция, определяемая генетической мутацией ионных каналов и соответствующих белков, может привести к изменению концентрации ионов в нейроне, что может изменить возбудимость коры. Рядом ученых (Badawy R.A. et al., 2009; Coppola G., 2012) высказана гипотеза о том, что дисбаланс между тормозящими и возбуждающими факторами играет ключевую роль как в возникновении эпилептических судорог, так и приступов мигрени [11, 14]. Существует ли повышенная возбудимость, которая похожа на эпилептические судороги и связана с изменением ионного канала при мигрени? Известно, что общепризнанной патофизиологией мигрени является теория активации CSD и сосудистой системы тройничного нерва (TVS). Имеются многочисленные доказательства того, что тригеминоваскулярная система запускается CSD, которая коренится в гипервозбудимости неокортикальной коры. По данным D.Pietrobon, J.Striessnig (2003), боль при мигрени активируется тригеминоваскулярными афферентами мозговых оболочек, которые становятся сенсibilизированными способом, аналогичным их сенсibilизации при других неврогенных болевых состояниях [15]. Механизмы повышенной возбудимости коры неясны: по данным A.Randall, C.D.Benham (1999), это может быть связано с избыточным высвобождением возбуждающих передатчиков, с изменениями функции кальциевых каналов, как и в случае с другими неврогенными болевыми состояниями, подобно тому, что произошло в FHM [16], когда ген CACNA1A кодирует альфа-субъединицу нейронного кальциевого канала с напряжением затвора. Мутации этого гена изменяют аффинность соответствующего ингибирующего G-белка, что может привести к снижению ингибирования, которое вызывает чрезмерное возбуждение нейронов, приводящее к возникновению мигрени.

Общий механизм кортикальной распространяющейся депрессии (CSD): патогенетическая связь

между мигренью и эпилепсией

Возбудимость неокортикальных клеток, которая является основным патологическим механизмом, связана с возникновением эпилепсии и мигрени. При эпилепсии повышенная возбудимость превращается в гиперсинхронную активность. Однако при мигрени повышенная возбудимость превращается в CSD, а не в гиперсинхронную активность, которая характеризует судороги. CSD, по-видимому, является связующим звеном между эпилепсией и мигренью. В 1951 г. A.A.Laero впервые выдвинул теорию CSD. В экспериментах на животных с кортикальной ЭЭГ он доказал, что при столкновении коры головного мозга с неблагоприятным стимулом и последующим снижением активности затылочной ЭЭГ примерно до скорости 2–6 мм/мин с замедлением вперед и расширением, возникает перенос большого количества ионов, называемый CSD [17]. Исследования на животных показали, что в начале CSD нейроны и глиальные клетки деполяризуются с внезапным возникновением на несколько секунд высокой волновой активности (представляющей потенциальное событие локального эпилептического разряда), за которой следует состояние покоя нервных клеток в течение нескольких минут [17]. Эти волны с высокими спайками отличаются от эпилептических разрядов, но при этом обладают потенциальными свойствами, которые ускоряют синхронизацию нейронной сети и способствуют возникновению припадков и их распространению при определенных условиях. Тем не менее, необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы прояснить связь между эпилептиформной проблемой и высокой волной спайка. Классическая электрическая стимуляция, механическая стимуляция, повышенная внеклеточная концентрация K^+ , ингибирование Na^+/K^+ АТФазы – все это может вызвать CSD. Кроме того, исследования на животных подтвердили, что кальциевый сигнал в астроцитах может усиливаться для высвобождения нейротрансмиттера глутамата, связанного с высвобождением и распространением вышеупомянутой спайковой волны, которая связана с CSD. Кора головного мозга после внезапного возбуждения, возникающего после транзиторного подавления (CSD), вызывала активацию TVS, включая высвобождение многих воспалительных молекул и каскад нейротрансмиттеров, которые могут быть основой для возникновения ауры или неврологического дефицита.

Результаты исследования возбудимости CSD на коре головного мозга человека у пациентов с эпилепсией показали, что CSD значительно увеличивает вызванное амплитудой долгосрочное потенцирование возбуждающего постсинаптического потенциала после временного подавления. Это показывает, что CSD может способствовать синаптической возбудимости и активного участия ткани коры головного мозга человека, что также считается причиной кортикального возбуждения у пациентов с мигренью. Таким образом, патофизиология CSD и эпилептического припадка одинакова. Оба феномена демонстрируют принцип: «все или ничего», и определяются или запускаются соответствующей средой или генетическими факторами, но способствуют достижению одной и той же цели – деполяризации и гиперсинхронизации; просто порог, который запускает CSD, меньше порога для запуска эпилептических судорог. Возникновение «мигралепсии» встречается очень редко, поскольку порог для запуска судорог выше, чем порог запуска для CSD. Более того, повторяющиеся судороги могут также вызывать у пациента склонность к CSD, что увеличивает частоту возникновения головной боли по типу мигрени; соответственно постиктальная головная боль у пациентов с эпилепсией является более распространенной, чем любые другие типы.

По данным M. Fabricius (2009), CSD может возникать у людей одновременно с эпилептической активностью при острой черепно-мозговой травме [18]. Повторяющаяся CSD, по-видимому, увеличивает активность эпилепсии *in vitro* из-за нарушения ингибирующей функции ГАМК. Однако при хронической эпилепсии может существовать врожденный защитный механизм против CSD, поскольку срезы мозга у пациентов с хронической эпилепсией показали резко повышающийся порог для CSD [19]. Этот вывод согласуется с результатами более раннего исследования *in vitro*, в котором порог CSD неокортикальных срезов у людей и крыс с хроническими рефрактерными припадками был выше, чем порог CSD у крыс соответствующего возраста и более молодых крыс без припадков [20]. Однако, как мы знаем, применение антагониста ГАМК эквивалентно снижению порога CSD, поэтому более высокий порог CSD при эпилепсии может быть не связан с измененными ГАМК-эргическими эффектами [20]. Наличие высоких пороговых значений CSD при хронической эпилепсии не связано с GBAB. Могут быть и другие механизмы.

J.P.Dreier et al. (2012) пришли к выводу, что мигренозная аура возникала бы более постоянно при хронических припадках, если бы не существовало «врожденного защитного механизма» этого более высокого порога [19].

CSD, по-видимому, является основным патофизиологическим механизмом мигрени и тесно связана с эпилепсией, но в настоящее время связь нескольких секунд пиковой волновой активности в CSD и эпилептиформного разряда не ясна. A.Maslarova et al. (2011) считают, что как CSD, так и другие механизмы, такие как различные факторы окружающей среды или индивидуальные факторы (генетические или иные), связаны с эпилепсией и мигренью [20].

Если двунаправленная сочетанная патология между мигренью и эпилепсией поддерживается общей гипервозбудимостью нейронов, на экспериментальном уровне должно наблюдаться функциональное взаимодействие между CSD и эпилептическими разрядами. Исследование ткани головного мозга человека, страдающего эпилепсией, выявило более высокую возбудимость сети, вызванную повышенной внеклеточной концентрацией K^+ , состояние, которое, как известно, возникает в результате CSD. Более того, экспериментально индуцированная CSD в неокортикальных срезах человека была способна индуцировать пиковые потенциалы. Эти результаты убедительно свидетельствуют о патогенетической связи между мигренью и эпилепсией и могут объяснять эпидемиологическую ассоциацию этих заболеваний.

Приведенные Е.В. Парфеновой и соавт. (2017) данные свидетельствуют о том, что при лечении пациентов с эпилепсией необходим комплексный подход. Это подтверждают клинические (частота приступов, обострений и т. д.) и психосоциальные факторы, влияющие на качество жизни пациентов и успешность функционирования организма в целом. Необходима разработка обучающих пособий, релевантных культуре, которые восполнят пробелы в знаниях о заболевании [21].

Заключение. Эпилепсия и мигрень – заболевания, в которых важную роль играют электрические трансмембранные градиенты. Все больше и больше доказательств, подтвержденных W.M. Mulleners et al. (2001), J.P. Dreier (2011), указывают на связь между эпилептическими судорогами и мигренью, которая, возможно, включает в себя функциональные изменения мембранных каналов и нейротрансмиттеров, влияющих на возбудимость

коры головного мозга [22, 23]. Дисбаланс между возбуждающими (глутамат) и тормозящими (ГАМК) факторами, по-видимому, играет ключевую роль в возникновении эпилепсии и мигрени. Таким образом, различные мутации в гене ионного канала и рецептора нейротрансмиттера могут вызывать сочетающиеся эпилептические и мигренозные синдромы, которые особенно очевидны при семейных синдромах гемиплегической мигрени (ФНМ). Судя по генетическому механизму, ионным каналам и CSD, они, по-видимому, и являются примером сочетанных заболеваний. Взаимосвязь между этими заболеваниями, возможно, является следствием сложного взаимодействия между множеством генов и факторами окружающей среды и индивидуальными факторами.

В целом, по мнению группы ученых под руководством С. Altamura (2021), двунаправленные механизмы, которые, вероятно, лежат в основе этой обширной сочетанной патологии между мигренью и эпилепсией и их проявлениями, являются многообразными. Генетические немодифицируемые факторы, вероятно, являются главным действующим началом, причем многие гены играют роль в различных областях (нейротрансмиссия, синаптическая пластичность, регуляция боли и энергетический метаболизм). Дополнительные модифицируемые факторы могут нарушать нормальное церебральное гомеостатическое равновесие (вызывать дисрегуляцию) и играть важную роль в установлении порога циклической мигрени и в развитии других заболеваний [24].

Патофизиологическая модель двунаправленной сочетанной патологии между мигренью и эпилепсией основывается на биологической восприимчивости, обусловленной как ядерными, так и митохондриальными геномными особенностями. Эта модель может предрасполагать к различным клиническим патологическим состояниям, склонности к некоторым физиологическим механизмам и снижению порога активации некоторых структур мозга. Различные патологические состояния могут сопутствовать мигрени, а также неврологическим и психическим заболеваниям. Переменная комбинация дисвозбудимости таламокортикальной сети, мультиорганного переходного или постоянного провоспалительного состояния и непропорциональных энергетических потребностей, вызванных и стимулируемых дополнительными сопутствующими патологиями, может быть причинным механистическим фактором активации

обширной защитной системы, которая включает тригеминоvascularную систему в сочетании с нейроэндокринной гипоталамической системой [24].

Нуждаются в дополнительном изучении изменения мембранных каналов и нейротрансмиттеров, влияющих на возбудимость коры головного мозга. Целесообразно продолжить обнаружение генов у пациентов с эпилепсией и мигренью с целью поиска общей мишени для действия препаратов, что может создать новые методы лечения в будущем. Важным аспектом является изучение молекулярных механизмов и определение точек приложения действия препаратов, что будет иметь решающее значение для повышения эффективности лечения пациентов, страдающих мигренью и эпилепсией.

Литература

1. Jen J.C., Wan J., Palos T.P. et al. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65. – P. 529–534. Doi: 10.1212/01.WNL.0000172638.58172.5a
2. Johnson M.P., Griffiths L.R. A genetic analysis of serotonergic biosynthetic and metabolic enzymes in migraine using a DNA pooling approach // *J. Hum. Genet.* – 2005. – Vol. 50. – P. 607–610. Doi: 10.1007/s10038-005-0301-5
3. Chen S.C. Epilepsy and migraine: the dopamine hypotheses // *Med. Hypotheses*. – 2006. – Vol. 66. – P. 466–472. Doi: 10.1016/j.mehy.2005.09.045
4. Pietrobon D. Biological science of headache channels // *Handb. Clin. Neurol.* – 2010. – Vol. 97. – P. 73–83. Doi: 10.1016/S0072-9752(10)97005-X
5. Di Stefano V., Rispoli M.G., Pellegrino N. et al. Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 2020. – Vol. 91. – P. 764–771. Doi: 10.1136/jnnp-2020-322850
6. Lönnqvist T., Paetau A., Valanne L., Pihko H. Recessive twinkle mutations cause severe epileptic encephalopathy // *Brain*. – 2009. – Vol. 132. – P. 1553–1562. Doi: 10.1093/brain/awp045
7. Burstein R., Yarnitsky D., Goor-Aryeh I. et al. An association between migraine and cutaneous allodynia // *Ann. Neurol.* – 2000. – Vol. 47. – P. 614–624.
8. Vanderah T.W., Suenaga N.M.H., Ossipov M.H. et al. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance // *J. Neurosci.* – 2001. – Vol. 21. – P. 279–286.
9. Welch K.M.A., D'Andrea G., Tepley N. et al. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability // *Headache*. – 1990. – N 8. – P. 817–828.
10. Welch K.M.A. Brain hyperexcitability: a basis for antiepileptic drugs in migraine prevention // *Headache*. – 2005. – Vol. 45, Suppl. 1. – P. S25–S32.

11. Badawy R.A., Harvey A.S., Macdonell R.A. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy – part 1 // *J. Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 16. – P. 355–365.
12. Beenhakker M.P., Huguenard J.R. Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? // *Neuron.* – 2009. – Vol. 62. – P. 612–632.
13. Levy R.H., Mattson R.H., Meldrum B.S. *Antiepileptic Drugs.* – New York: Raven Press, 1995.
14. Coppola G., Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2012. – Vol. 16. – P. 93–100.
15. Pietrobon D., Striessnig J. Neurobiology of migraine // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2003. – N 4. – P. 386–398.
16. Randall A., Benham C.D. Recent advances in the molecular understanding of voltage-gated Ca²⁺ channels // *Mol. Cell. Neurosci.* – 1999. – N 14. – P. 255–272.
17. Leao A.A. The slow voltage variation of cortical spreading depression of activity // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1951. – N 3. – P. 315–321.
18. Fabricius M., Fuhr S., Willumsen L. et al. Association of seizures with cortical spreading depression and perinfarct depolarisations in the acutely injured human brain // *Clin. Neurophysiol.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1973–1984.
19. Dreier J.P., Major S., Pannek H.W. et al. Spreading convulsions, spreading depolarization and epileptogenesis in human cerebral cortex // *Brain.* – 2012. – Vol. 135. – P. 259–275.
20. Maslarova A., Alam M., Reiffurth C. et al. Chronically epileptic human and rat neocortex display a similar resistance against spreading depolarization in vitro // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42. – P. 2917–2922.
21. Парфенова Е.В., Ридер Ф.К., Герсамия А.Г. Стигматизация пациентов с эпилепсией // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2017. – Спецвып. I. – С. 78–83.
22. Mulleners W.M., Chronicle E.P., Palmer J.E. et al. Visual cortex excitability in migraine with and without aura // *Headache.* – 2001. – Vol. 41. – P. 565–572.
23. Dreier J.P. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17. – P. 439–447.
24. Altamura C., Corbelli I., de Marina T. et al. Pathophysiological Bases of Comorbidity in Migraine // *Front. Hum. Neurosci.* – 2021. – 20 April. Doi. [org/10.3389/fnhum.2021.640574](https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.640574).

Контакты авторов:

Кудрявцев Т.М.

e-mail: timon-kudryavcev@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 616.9:616.12-008.313.2

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.90.76.004

© Коллектив авторов, 2023

*Павлович И.М.¹, Чумак Б.А.¹, Булгар К.И.²***ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург, Россия² ООО «МЕДСИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Фибрилляция предсердий занимает особое место среди широкого спектра нарушений сердечного ритма, что обусловлено высокой распространенностью аритмии, разнообразием клинической картины и частым развитием жизнеугрожающих осложнений. Количество пациентов с фибрилляцией предсердий возрастает с каждым десятилетием, и в современном мире она достигла масштабов эпидемии. Воспалительный субстрат запускает каскад необходимых патофизиологических процессов, и важным условием для развития воспаления рассматривается инфекционный агент. Вопрос о связи инфекции *Helicobacter pylori* и фибрилляции предсердий вызывает дискуссию. Результаты многих научных работ подтверждают ассоциацию фибрилляции предсердий и хеликобактерной инфекции. У пациентов повышен титр антител Ig G, а также часто встречаются Cag A и Vac A продуцирующие штаммы *Helicobacter pylori*. С другой стороны, проведены исследования, результаты которых исключают влияние хеликобактерной инфекции на возникновение фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: обзор, фибрилляция предсердий, инфекция *Helicobacter pylori*, факторы патогенности *Helicobacter pylori* Cag A и Vac A, провоспалительные цитокины.

*Pavlovich I.M.¹, Chumak B.A.¹, Bulgar K.I.²***THE IMPACT OF INFECTION HELICOBACTER PYLORI
ON AN ATRIAL FIBRILLATION**¹ «Military Medical Academy of the S.M. Kirov» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg.² LLC «MEDSI SAINT-PETERSBURG», Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Atrial fibrillation occupies the special place among a wide range of cardiac arrhythmias, due to the high prevalence of arrhythmia, clinical pictures variety and frequent development of life-threatening complications. The number of patients that have atrial fibrillation is increasing every decade. And it has reached epidemic scale in the modern world. The inflammatory substrate triggers a cascade of necessary pathophysiological processes. And infectious agent is considered as an important condition for inflammation progress. The question about the relationship between infection *Helicobacter pylori* and atrial fibrillation is controversial. The results of many scientific works confirm the link between atrial fibrillation and infection *Helicobacter pylori*. Patients have an increased titer of Ig G antibodies and they often have Cag A and Vac A producing stains of *Helicobacter pylori*. On the other hand, studies have been conducted, the results of which exclude the impact of *Helicobacter pylori* on an atrial fibrillation occurrence.

Keywords: review, atrial fibrillation; infection *Helicobacter pylori*; pathogenicity factors of *Helicobacter pylori* Cag A and Vac A; proinflammatory cytokines.

Среди широкого спектра нарушений сердечного ритма фибрилляция предсердий занимает особое место, что определяется, прежде всего, распространенностью (второе место по частоте встречаемости после экстрасистолии), высокой устойчивостью аритмии, разнообразием клинической картины и частым развитием жизнеугрожающих осложнений [1-3]. Фибрилляция и трепетание предсердий являются составными частями такого понятия как мерцательная аритмия. Фибрилляция предсердий – это наджелудочковая тахикардия с хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350-700 в минуту (с отсутствием P-волны на ЭКГ), исключающей возможность их координированного сокращения, и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков [4]. За последние десятилетия отмечается резкий прирост за-

болевших фибрилляцией предсердий. В 2016 году количество пациентов в мире составляло 46,3 миллиона (данные проекта «Глобальное время болезни») [5]. А к 2050 году по прогнозам ученых число случаев аритмии в мире возрастет в два-три раза [6]. Только в Соединенных Штатах Америки к 2030 году заболеваемость увеличится до 12,1 миллиона человек [7]. По прогнозам экспертов, к 2050 году в Азии диагноз «фибрилляция предсердий» будет установлен как минимум у 72 миллионов человек, из них у 8 миллионов пациентов возникнет острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное данной аритмией [5]. Фибрилляция предсердий – это нарушение сердечного ритма, охватывающее население, вне зависимости от географических широт, и достигшее масштабов эпидемии в современном мире. Многие исследователи подчер-

кивают, что в связи с наличием бессимптомного варианта течения аритмии (до 1/3 от числа всех пациентов), истинные размеры эпидемии могут быть намного больше. Достоверно известно, что риск возникновения фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом. В 2004 году исследователи оценивали его как каждый четвертый мужчина и женщина старше 40 лет [5, 8]. Спустя десятилетие американские исследователи сообщили о повышении риска аритмии: каждый третий мужчина и женщина старше 40 лет [5].

Фибрилляции предсердий приводит к тромбоэмболическим осложнениям, снижению сократительной способности миокарда, внезапной сердечной смерти и отягощает течение сопутствующей терапевтической патологии [9-11]. Таким образом, данное нарушение сердечного ритма способствует ухудшению прогноза пациента, возникновению инвалидности и повышению частоты госпитализаций, что создает значительную нагрузку на систему здравоохранения [12]. Доказано, что риск инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий возрастает в 4-5 раз, и что персистирующая форма аритмии чаще приводит к острому нарушению мозгового кровообращения [5]. В последние годы проведено два метаанализа, которые показали связь между нарушением сердечного ритма и деменцией без предшествующего развития инсульта, а также сообщили о влиянии аритмии на возникновение когнитивных нарушений в более молодом возрасте [5]. Сердечная недостаточность является закономерным исходом фибрилляции предсердий при отсутствии своевременного лечения. Совместное существование данных кардиологических патологий ассоциировано с более высокой летальностью. Проведенное в 2016 году исследование ENGAGE AF-TIMI 48 продемонстрировало значимый процент летальных исходов от внезапной сердечной смерти (более 20%) у пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших антикоагулянтную терапию [6]. Данная аритмия как минимум удваивает риск внезапной сердечной смерти и фибрилляции желудочков.

Развитие фармацевтической индустрии позволило взять под контроль клинические проявления фибрилляции предсердий. Однако, первостепенной задачей для современной медицины является предотвращение возникновения аритмии. В большинстве случаев установить точную этиологию нарушения сердечного ритма не представляется возможным [4]. Вместе с тем, известно, что фиброз миокарда неизменно сопровождает фибрилляцию

предсердий [13, 15]. Однако, являются ли структурные изменения предсердий причиной или следствием аритмии в настоящее время до конца не определено. Результаты электроанатомического картирования и неинвазивной визуализации позволяют предположить, что фиброз первичен [13]. Он приводит к нарушению проводимости, а именно к электрической диссоциации между мышечными волокнами и локальной неоднородности проведения возбуждения. Эти электроанатомические процессы вызывают появление множественных небольших очагов циркуляции возбуждения (re-entry), которые могут поддерживать аритмию [4, 14, 15]. Для инициации всех вышеперечисленных патофизиологических процессов необходим воспалительный субстрат [16-18]. Предполагается, что воспалительный процесс может запускаться инфекционным агентом.

Одним из возможных бактериальных агентов рассматривается *Helicobacter pylori* – микроорганизм, присутствующий более чем у половины населения мира. Распространенность инфекции составляет от 28% до 84% в зависимости от географического района, возраста, этнической принадлежности и социально-экономического статуса [19]. В 2019 году, по данным Brito et al, количество носителей составляло около 4,4 миллиарда человек, и за последние годы отмечается нарастание инфицированности населения в мире [20]. История изучения микроорганизма насчитывает более 30 лет. В 1984 году в авторитетном журнале Lancet были опубликованы результаты исследований австралийских врачей Робина Уоррена и Барри Маршалла. Им удалось выделить бактерию со слизистой оболочки желудка, преимущественно из антрального отдела, а также из областей желудочной метаплазии дуоденального эпителия [21]. Открытие имело мировое значение и в 2005 году ученым была присвоена Нобелевская премия по медицине и физиологии (за «открытие *Helicobacter pylori* и исследование ее роли при гастрите и язве желудка») [21]. Известно о нескольких путях передачи инфекции: оральноральный, фекально-оральный (загрязненная вода и продукты питания) и ятрогенный (во время эндоскопии, проведения стоматологических вмешательств и т. д.). В пользу орального пути передачи свидетельствует выделение бактерии в слюне и зубном налете [19, 21]. У большинства пациентов симптомы хеликобактерной инфекции отсутствуют, вместе с тем спектр возможных клинических проявлений варьирует от легкого гастрита до пептических язв, аденокар-

циномы желудка и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT – лимфома) [19]. *Helicobacter pylori* – это небольшая, граммотрицательная, микроаэрофильная, неспорообразующая бактерия, имеющая S – образную или слегка спиральную форму, длиной от 2 до 4 мкм, шириной от 0,5 до 1 мкм [21, 22]. Наиболее благоприятными условиями для существования являются температура 37,0° С и рН 6,0-7,0 [22]. Микробиологические характеристики бактериального агента позволяют преодолевать суровые условия в желудке (рН 2,0-3,0). Спиралевидная форма и наличие жгутиков обеспечивают штопороподобное движение бактерии из кислой среды в защитный слой желудочной слизи [21, 23]. Затем она селективно прикрепляется к апикальным поверхностям эпителиальных клеток при помощи различных адгезивных молекул. Жгутиковая группа составляет от двух до шести жгутиков (чаще шесть), длиной около 3 мкм, покрытых оболочками, с характерным концевым утолщением, расположенных на одном или двух полюсах бактериальной клетки. Merell et al. продемонстрировали, что воздействие кислоты усиливает подвижность бактериальной клетки. Кроме того, стало известно об увеличении скорости на 19% в вязкой среде при наличии четырех жгутиков по сравнению с микроорганизмом с тремя жгутиками. [23]. Большинство бактерий *Helicobacter pylori* свободно располагаются в слое пристеночной слизи, однако около 10 % прикрепляются к поверхности эпителиальных клеток желудка при помощи различных адгезивных молекул [21]. Адгезия препятствует механическому удалению бактерии с поверхности слизистой оболочки и это очень важно для реализации патогенных свойств микроорганизма. Белки бактериальной клетки, ответственные за колонизацию, хорошо изучены. К ним относятся Oip A (внешний воспалительный белок), Bab A (антигенсвязывающий адгезин группы крови А, который обеспечивает специфическое связывание с Lewis B антигенами) и Sab A (sialic acid-binding adhesin) [24]. Ощутимый вклад в успешную колонизацию вносят ферменты *Helicobacter pylori*: муциназы, липазы, протеазы, снижающие вязкость надэпителиального слоя слизи. Основным фактором, способствующим выживанию в кислой среде, считается фермент уреазы [21, 25]. Микроорганизм продуцирует большое количество внутриклеточной уреазы и это составляет до 10% от общего количества бактериального белка. *Helicobacter pylori* содержит еще внеклеточную уреазу, возникающую из-за лизиса некоторых

бактерий в желудке [23]. Фермент катализирует гидролиз мочевины (эндогенный и экзогенный), что приводит к образованию аммиака и карбамата. Карбамат в свою очередь распадается на другой аммиак и угольную кислоту, а угольная кислота – на молекулы двуокиси углерода и воды. Аммиак разрушает плотные клеточные соединения в эпителии желудка, а также в протонированной форме нейтрализует кислотность желудка. Двуокись углерода защищает бактерию от внутриклеточного уничтожения фагоцитами, от бактерицидной активности продуктов метаболизма, таких как оксид азота, и с помощью периплазматической альфа-карбоангидразы поддерживает периплазматический рН близкий к 6,1 [23]. Таким образом, аммиак и двуокись углерода обеспечивают поддержание комфортных условий в желудке для существования бактерии.

Среди штаммов *Helicobacter pylori* есть наиболее патогенные виды. Их высокая вирулентность обусловлена наличием острова патогенности (PAI – pathogenesis island), содержащего от 20 до 40 генов. Среди них есть гены, ответственные за продукцию цитотоксинов Cag A («citotoxin associated gene») и Vac A («vacuolating-associated cytotoxin»), а также гены, кодирующие синтез белков особой секреторной системы типа IV (T4SS) [22]. Данная секреторная система участвует в транслокации в цитозоль клеток слизистой оболочки желудка цитотоксина Cag A и других эффекторных белков, вызывающих воспалительные процессы. Белок-цитотоксин – это иммунодоминантный белок с молекулярной массой 120-140 кД, который внутри клетки-хозяина подвергается фосфорилированию протеинкиназами. Фосфорилирование осуществляется по специфическим мотивам Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA). К настоящему времени описаны четыре отдельных сегмента, содержащих мотивы EPIYA, обозначенные как сегменты А, В, С, D. Биологическая активность Cag A зависит от количества и типов EPIYA-мотивов. Известно, что штаммы *Helicobacter pylori*, содержащие EPIYA-D или по крайней мере два сегмента EPIYA-C, связаны с более тяжелыми повреждениями слизистой оболочки желудка [24]. Cag A нарушает передачу гомеостатических сигналов между эпителиальными клетками, приводит к дезорганизации плотных контактов и изменению морфологии эпителиальных клеток, их клеточной поляризации, запускает апоптоз. Все это приводит к фенотипу «колибри». Данный белок способен активировать ядерный фактор эпителиоцитов, что запускает активацию

транскрипции провоспалительных генов, в частности интерлейкина-8. Интерлейкин-8 инициирует увеличенную лейкоцитарную инфильтрацию слизистой оболочки желудка [22, 23]. В результате вышеописанных патофизиологических реакций развивается хронический воспалительный процесс, ангиогенез и канцерогенез [26, 27]. За свои неблагоприятные влияния Cag A был назван первым бактериальным онкобелком. В 2019 году Штернбенц et al. опубликовали результаты анализа глобальной коллекции штаммов *Helicobacter pylori* из 52 различных географических/этнических источников. Согласно представленным данным, цитоксин Cag A часто встречается у жителей стран Азии (до 90%) и Северо-Восточной Африки (до 81%). В странах Европы и на Ближнем Востоке процент вирулентных штаммов составляет около 50%, а в странах Латинской Америки всего лишь 28% [24]. В литературе представлен метаанализ исследований, выполненных на пациентах с некардиальным раком желудка (пациенты из западных стран и Восточной Азии). Он продемонстрировал значимое увеличение риска онкологии при наличии цитотоксина Cag A. Сравнение проводилось как с группой неинфицированных пациентов, так и с группой пациентов с невирулентными штаммами *Helicobacter pylori*. Другие научные работы позволили рассчитать вероятность рака желудка: она повышается в 5,8 раз у Cag A позитивных пациентов. Необходимо также отметить, что этот белок-цитотоксин — один из немногих факторов, связанных с развитием клеточной лимфомы желудка высокой степени злокачественности [24].

Вакуолизирующий цитотоксин (Vac A) представляет собой высокоиммуногенный белок с молекулярной массой 95кДа, который индуцирует образование кислых вакуолей в цитоплазме эпителиальных клеток желудка [20, 21]. В мембране эпителиоцитов формируются каналы, через которые из клетки выходят мочевины и анионы [21, 22]. Цитотоксин нарушает эндосомальную и лизосомальную активности, негативно влияет на функционирование микрофиламентов цитоскелета и механизмы межклеточного взаимодействия. В результате вышеописанных событий происходит аутофагия и апоптоз клеток-хозяев, изменяется клеточное обновление и развивается атрофия слизистой оболочки желудка [21]. Вакуолизирующий цитотоксин также воздействует на иммунную систему, что реализуется через угнетение выработки интерлейкина-2 и снижение экспрессии его рецептора интерлейкина-2R α . В итоге нарушаются сиг-

нальные пути Т-хелперов [21]. Ингибирование иммунных клеток, активация митоген-активируемых протеинкиназ и модуляции аутофагии приводят к персистенции хеликобактерной инфекции [23]. Почти все штаммы *Helicobacter pylori* несут гены Vac A, однако вакуолизирующая способность реализуется в различной степени. Активность цитотоксина зависит от вариации пяти генов Vac A: s-область (s1 и s2), i-область (i1, i2, i3), m-область (m1 и m2); d-область (d1 и d2) и недавно идентифицированная c-область (c1 и c2). У пациентов с аллелями s1 и m1 чаще выявлялось тяжелое воспаление и повреждение эпителия желудка, развитие язвенной болезни. Цитотоксин в значительной степени связан с некардиальным раком желудка. Так аллель i1 предсказывает аденокарциному кишечного типа, а d1 — аденокарциному диффузного типа [24]. Инфекция *Helicobacter pylori* считается канцерогеном первого класса (безусловный канцероген). Онкология желудка занимает пятое место среди наиболее часто диагностируемых видов онкологии и второе по причине смертности от рака в мире. Согласно данным Yang et al, в 2020 году было зарегистрировано более одного миллиона новых пациентов, в 2018 году причиной 0,8 миллиона случаев являлся *Helicobacter pylori* [28, 29].

Впервые связь хеликобактерной инфекции и фибрилляции предсердий была продемонстрирована в 2005 году. Montenero et al. исследовали группу пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой аритмии, без структурных заболеваний сердца (всего 59 человек). По сравнению со здоровыми добровольцами (группа из 45 человек), у них были выше значения С-реактивного белка и антител Ig G [30]. Необходимо отметить, что при сравнении двух форм фибрилляции предсердий ассоциация персистирующей формы и бактериального агента была сильнее. Результаты научной работы позволили предположить о наличии системного воспалительного процесса в основе аритмии, субстратом которого является *Helicobacter pylori* [30]. В 2008 году Bunch et al. выполнили анализ сыворотки 943 человек с установленным диагнозом «фибрилляция предсердий» и подтвердили серопозитивность большинства из них. Исследователи не выявили корреляции между цифрами С-реактивного белка и наличием микроорганизма. Интересно, что при сравнении с серонегативными пациентами, наличие инфекции достоверно повышало риск аритмии только в более молодом возрасте (менее 50 лет). И эта цифра составляла 8% [31]. В 2007 году египетские ученые проследили связь между

Cag A продуцирующими штаммами *Helicobacter pylori* и фибрилляцией предсердий [32]. У инфицированных пациентов были высокие значения С-реактивного белка и размера предсердий (независимые предикторы данной аритмии). Park et al. сообщили о повышении антител против цитотоксина Vac A у пациентов с фибрилляцией предсердий. Они также исследовали содержание провоспалительных белков в крови. Согласно полученным данным, хроническая хеликобактерная инфекция индуцирует системное воспаление путем повышения выработки фактора некроза опухоли – альфа, интерлейкина-6 и С-реактивного белка и снижением выработки трансформирующего фактора роста бета [33]. В 2013 году Franceschi et al. оценили влияние вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* не только на возникновение суправентрикулярных, но и желудочковых аритмий. В исследование было включено 54 пациента с идиопатическими нарушениями сердечного ритма и 50 здоровых испытуемых. Распространенность инфекции у пациентов с аритмией и в контрольной группе не имела существенных различий (48% и 39% соответственно). Однако, как Cag A, так и Vac A позитивные штаммы, чаще встречались при нарушении сердечного ритма (65 против 42% и 74 против 46%) [34]. О связи *Helicobacter pylori* и фибрилляции предсердий свидетельствуют и результаты китайских научных работ. Так в 2015 году Wang et al. провели сравнительный анализ двух групп пациентов с аритмией. Разделение на группы осуществлялось по длительности нарушения сердечного ритма: 126 человек с кратковременной фибрилляцией предсердий (менее года) и 159 человек с длительной фибрилляцией предсердий (более года). Контрольная группа составляла 300 человек. Исследуемые параметры включали в себя высокочувствительный С-реактивный белок, диаметр левого предсердия и степень инфицированности (тест С13 с мочевиной). Значения *Helicobacter pylori* и высокочувствительного С-реактивного белка были значительно выше у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий, чем в контрольной группе и при пароксизмальной форме аритмии. Полученные данные позволили сделать вывод, что продолжающееся хроническое воспаление играет важную роль в персистенции фибрилляции предсердий, а степень обсемененности является независимым предиктором длительной аритмии [35]. Свой вклад в изучение вопроса ассоциации *Helicobacter pylori* и мерцательной аритмии внесли и другие китайские ученые. В 2016 году Yan et al. опубликовали результаты метаанализа, включающего семь исследо-

ваний типа «случай-контроль» (период с 2006 по 2015 год). В общей сложности в обзоре было представлено 2014 случаев фибрилляции предсердий. Более чем у половины пациентов (58,1%) была выявлена инфекция *Helicobacter pylori* [36]. Процент инфицирования в контрольной группе составил 47,8%. Авторы подчеркнули, что достоверная связь между аритмией и бактериальным агентом зарегистрирована в странах Азии и Африки, а не в странах Европы и Северной Америки.

Микроорганизм *Helicobacter pylori* может инициировать аритмию разными способами. Ранее уже сказано о том, что бактериальный агент создает хронический воспалительный каскад в предсердиях посредством синтеза провоспалительных цитокинов [37-39]. Результаты многочисленных исследований подтверждают участие целого спектра цитокинов в развитии фибрилляции предсердий (интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли – альфа), а также других воспалительных белков (моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, лиганд CD 40) [38-41]. К настоящему времени изучен и другой механизм запуска фибрилляции предсердий. У инфицированных пациентов обнаруживаются аутоантитела к H^+K^+ АТФ-азе париетальных клеток. Учитывая наличие аналогичного гликопротеина массой 35 кДа у протонного насоса клеток желудка и Na^+K^+ АТФ-азы, эти антитела могут повреждать и сердечную помпу [29, 35]. Как следствие возникает ионный дисбаланс в кардиомиоцитах предсердий, что определяет аномальный автоматизм или триггерную активность, провоцирующие очень быстрые преждевременные сокращения предсердий. Кроме того, есть данные о перекрестном реагировании антител к цитотоксину Cag A с антигенами мембран эндотелиальных клеток и воздействию вакуолизирующего цитотоксина на иммунитет. Vac A модулирует баланс Т-хелперов, вызывая подавление Th1 и нарушение функции Т-регуляторных клеток, что впоследствии приводит к увеличению риска фибрилляции предсердий [35].

Несмотря на убедительные доказательства корреляции *Helicobacter pylori* и фибрилляции предсердий, многие ученые подвергают сомнению эту теорию и принимают активное участие в дискуссии. Среди них Platonov et al., которые еще в 2008 году показали отсутствие сопряженности нарушения сердечного ритма и инфекции. В исследование было включено 72 человека с постоянной формой фибрилляции предсердий без структурных изменений сердца (средний возраст 69,6 лет, 23 женщины), сравнение проводилось с контрольной груп-

пой в отношении 1:1 [42]. В связи с небольшими различиями между группами авторы прекратили дальнейший набор пациентов. В 2009 году Lunetta et al. получили минимальную разницу в развитии мерцательной аритмии между НР-серопозитивными и НР-негативными субъектами, она составила 3% [43]. В 2019 году Tetta et al. (Нидерланды) представили результаты своего метаанализа, которые свидетельствовали об отсутствии сильной патогенетической связи между хеликобактерной инфекцией и фибрилляцией предсердий [44]. Они взяли шесть ретроспективных исследований, включающих в общей сложности 2921 пациента. Из них у 956 пациентов отмечалась фибрилляция предсердий (32,7%) и у 1965 (67,3%) – нормальный синусовый ритм. В группе с аритмией только в 35 % случаев была выявлена инфекция *Helicobacter pylori* (335 пациентов), а в группе с нормальным синусовым ритмом – в 32,7% случаев (643 пациента). Ученые подчеркивают, что первоначально возникает ремоделирование предсердий, а затем повышение С-реактивного белка, а не наоборот. В 2020 году американские исследователи Rivington et al. опубликовали ретроспективный обзор большой электронной базы пациентов с фибрилляцией предсердий (с 1999 по 2019 годы): 1812620 случаев. Самую высокую связь с аритмией имела застойная сердечная недостаточность. Несколько меньше наблюдалась ассоциация с кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. Среди хронических воспалительных состояний максимальная корреляция с фибрилляцией предсердий наблюдалась у анемии хронического заболевания и хронического заболевания почек. [7]. Вероятность возникновения данного нарушения сердечного ритма при наличии *Helicobacter pylori* оказалась минимальной.

На отсутствие связи *Helicobacter pylori* и фибрилляции предсердий указывают и эпидемиологические данные. Так уровень инфицирования выше в странах Азии и Африки, а распространенность фибрилляции предсердий достигает максимальных значений в западных странах [6]. Однако, необходимо подчеркнуть, что информация по эпидемиологии данного нарушения сердечного ритма может быть не совсем достоверной, в связи с ограничением доступа к услугам здравоохранения.

Таким образом, в современном научном мире нет единого мнения о связи инфекции *Helicobacter pylori* и фибрилляции предсердий. Данный вопрос требует дальнейшего изучения, что позволит получить новые знания о роли инфекционного аген-

та, его факторов патогенности в патогенезе изучаемой аритмии. При обнаружении положительной корреляции целесообразно будет назначение эрадикационной терапии всем пациентам с фибрилляцией предсердий.

Литература

1. Затонская Е.В., Матюшин Г.В., Гоголашвили Н.Г., Новгородцева Н.Я. Эпидемиология аритмий (обзор данных литературы) // Сибирское медицинское обозрение. – 2016. - № 3.- С. 5-9.
2. Oikonomou E., Zografos T., Papamikroulis GA., Siasos G., Vogiatzi G., Theofilis P. et al. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure // *Curr Med Chem.* – 2019. – Vol. 26 (5). – P. 873-887.
3. Westerman S., Wenger N. Gender Differences in Atrial Fibrillation: A Review of Epidemiology, Management, and Outcomes // *Curr Cardiol Rev.* – 2019. – Vol. 15 (2). – P. 136-144.
4. Клинические рекомендации РФ «Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых». - 2020. - 185 с.
5. Kornej J., Borschel CS., Benjamin EJ., Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 127 (1). – P. 4-20.
6. Eisen A., Ruff CT., Braunwald E., Nordio F., Corbalan R., Dalby A. et al Sudden Cardiac Death in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. // *J Am Heart Assoc.* – 2016. – Vol. 5 (7). – P. e003735.
7. Rivington J., Twohig P. Quantifying Risk Factors for Atrial Fibrillation Retrospective Review of a Large Electronic Patient Database // *J Atr Fibrillation.* – 2020. – Vol. 13 (3). – P. 2365.
8. Boos C.J. Infection and atrial fibrillation: inflammation begets AF // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41 (10). – P. 1120-1122.
9. Waldmann V., Jouven X., Narayanan K., Piot O., Chugh SS., Albert CM. et al Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death: Pathophysiological and Epidemiological Insights // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 127 (2). – P. 301-309.
10. Колтунов А.Н., Лищук А.Н., Есипов А.В., Шкловский Б.Л., Есион Г.А., Бровко Л.Е. и др. Массивная рецидивирующая тромбоэмболия легочной артерии у лиц молодого возраста: описание клинического наблюдения и краткий обзор литературы // *Госпитальная медицина: наука и практика.* – 2019. - № 1. – С. 9-15.
11. Alonso A., Almuwaqqat Z., Chamberlain A. Mortality in atrial fibrillation. Is it changing? // *Trends Cardiovasc Med.* – 2020. – Vol. 31 (8). – P. 469-473.
12. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // *Анналы аритмологии.* – 2012.- №2. – С. 5-9.
13. Ma J., Chen Q., Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management // *J Cell Mol Med.* – 2021. – Vol. 25 (6). – P. 2764-2775.
14. Long MT., Ko D., Arnold LM., Trinquart L., Sherer JA., Keppel S.-S. et al. Gastrointestinal and liver diseases and atrial fibrillation: a review of the literature // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1756284819832237.
15. Harada M., Nattel S. Implications of Inflammation and Fibrosis in Atrial Fibrillation Pathophysiology // *Card Electrophysiol Clin.* – 2021. – Vol. 13(1). – P. 25-35.

16. Nattel S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrillation in Atrial Fibrillation // JACC Clin Electrophysiol. – 2017. – Vol. 3(5). – P. 425-435.
17. Van Wagoner DR., Chung MK. Inflammation, Inflammation Activation, and Atrial Fibrillation // Circulation. – 2018. – Vol. 138 (20). – P. 2243-2246.
18. Harada M., Van Wagoner DR., Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management // Circ J. – 2015. – Vol. 79 (3). – P. 495-502.
19. Gravina G.G., Zagari R.M., De Musis C., Romano L., Loguercio C., Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review // World J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 24 (29). – P. 3204-3221.
20. De Brito B.B., Franca da Silva F.A., Soares A.S., Pereira V.A., Cordeiro Santos M.L., Sampaio M.M. et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25 (37). – P. 5578-5589.
21. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция Helicobacter pylori. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 252 с.
22. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция Helicobacter pylori в клинической практике. - СПб.: ИнформМед, 2011. - 571 с.
23. Ansari S., Yamaoka Y. Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity // Toxins (Basel). – 2019. – Vol. 11(11). – P. 677.
24. Sterbenc A., Jarc E., Poljak M., Homan M. Helicobacter pylori virulence genes // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25 (33). – P. 4870-4884.
25. Debowski AW., Walton SM., Chua E.-G., Tay A.C.-Y., Liao T., Lamichhane B. et al Gene silencing in vivo demonstrates urease is essential for chronic infection // PLoS Pathog. – 2017. – Vol. 13 (6). – P. e1006464.
26. Hatakeyama M. Structure and function of Helicobacter pylori Cag A, the first-identified bacterial protein involved in human cancer // Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. – 2017. – Vol. 93 (4). – P. 196-219.
27. Павлович И.М., Пегашева И.Л., Альпер Г.А., Жирков И.И., Яковлев В.В. Влияние факторов патогенности Helicobacter pylori Cag A и Vac A на развитие воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка у больных хроническим гастритом // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2021. - № 3. – С. 77-81.
28. Yang L., Kartsonaki C., Yao P., De Martel C., Plummer M., Chapman D. et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection in China: a case – cohort study // Lancet Public Health. – 2021. – Vol. 6 (12). – P. e888-e896.
29. Фокин Ю.Н., Шкловский Б.Л., Саввин В.Ю., Амеличкин М.А., Бакшеев В.И. Полипы желудка: облигатный или факультативный рак? // Госпитальная медицина: наука и практика. – 2019. - № 1. – С. 42-48.
30. Montenero A. S., Mollicelli N., Zumbo F., Antonelli A., Dolci A., Barberis M. Helicobacter pylori and atrial fibrillation: a possible pathogenic link // Heart. – 2005. – Vol. 91 (7). – P. 960-1.
31. Bunch TJ., Day JD., Anderson JL., Horne BD., Muhlestein JB., Crandall BG. et al Frequency of helicobacter pylori seropositivity and C-reactive protein increase in atrial fibrillation in patients undergoing coronary angiography // Am J Cardiol. – 2008. – Vol. 101 (6). – P. 848-51.
32. Badran H.M., Mahfouz M.E. Cytotoxin-associated gene-A bearing strains of Helicobacter pylori and atrial fibrillation due to ischemic origin: is there a link? // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2007. – Vol. 14 (4). – P. 518-20.
33. Ki M.-R., Shin D.-G., Park J.-S., Hong K.-S., Hong I.-H., Park J.-K. et al Frequency of vacuolating cytotoxin A (VacA) – positive Helicobacter pylori seropositivity and TGF-β1 decrease in atrial fibrillation // Int J Cardiol. – 2010. – Vol. 145 (2). – P. 345-346.
34. Franceschi F., Brisinda D., Buccelletti F., Ruggieri M.P., Gasbarrini A., Sorbo A. et al. Prevalence of virulent Helicobacter pylori strains in patients affected by idiopathic dysrhythmias // Intern Emerg Med. – 2013. – Vol. 8 (4). – P. 333-7.
35. Wang DZ., Chen W., Yang S., Wang J., Li Q., Fu Q. et al Helicobacter pylori infection in Chinese patients with atrial fibrillation // Clin Interv Aging. – 2015. – Vol. 10. – P. 813-9.
36. Yan J., She Q., Zhang Y., Cui C., Zhang G. The Association between Arrhythmia and Helicobacter pylori infection: A Meta-Analysis of Case-Control Studies // Int J Environ Res Public Health. – 2016. – Vol. 13 (11). – P. 1139.
37. Marcus GM., Whooley MA., Glidden DV., Pawlikowska L., Zaroff JG., Olgin JE. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study // Am Heart J. – 2008. – Vol. 155 (2). – P. 303-9.
38. Lazzerini P.E., Capocchi P.L., Laghi-Pasini F. Systemic inflammation and arrhythmic risk: lessons from rheumatoid arthritis // European Heart Journal. – 2017. – Vol. 38. -P. 1717-1727.
39. Jamkhande PG., Gattani SG., Farhat S.A. Helicobacter pylori and cardiovascular complications: a mechanism based review on role of Helicobacter pylori in cardiovascular diseases // Integr Med Res. – 2016. – Vol. 5(4). – P. 244-249.
40. Мартусевич А.К., Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И. Helicobacter pylori и патология сердечно-сосудистой системы: действительно ли путь к сердцу лежит через желудок? // Российский кардиологический журнал. – 2012. - № 3(95). – С. 91-101.
41. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Участие микроорганизма Helicobacter pylori в развитии сердечно-сосудистой патологии // Медицинский совет. – 2016. - № 13. – С. 99-101.
42. Platonov P., Ekesbo R., Hansson A., Andberg E., Meurling CJ., Nilsson I. et al Permanent atrial fibrillation in patients without structural heart disease is not associated with signs of infection by Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori // Acta Cardiol. – 2008. – Vol. 63 (4). – P. 479-84.
43. Lunetta M., Fazio G., Avena V., Corrado E., Loredana S., Arnone E. et al Helicobacter pylori and atrial fibrillation: absence of correlations // J Cardiovasc Med (Hagerstown). – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 4-5.
44. Tetta C., Moula A. I., Matteucci F., Parise O., Maesen B., Johnson D. et al Association between atrial fibrillation and Helicobacter pylori // Clin Res Cardiol. – 2019. – Vol. 108 (7). – P. 730-740.

Контакты авторов:

Карамышев Ю.В.

e-mail: ykaram@mail.ru**Конфликт интересов:** отсутствует

УДК 616-08:616.31-089:616.833.156 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.95.47.005

© Коллектив авторов, 2023

Амхадова М.А.¹, Иванова Е.В.^{1,2}, Кочарян А.М.¹

ПРИМЕНЕНИЯ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА-А В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ НИЖНЕГО АЛЬВЕОЛЯРНОГО НЕРВА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, кафедра хирургической стоматологии и имплантологии факультета усовершенствования врачей, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра терапевтической стоматологии им. профессора В.С. Иванова, Москва, Россия

Аннотация. Данная тема является очень актуальной, так как посттравматическая нейропатия нижнего альвеолярного нерва (НАН), возникающая в результате хирургического стоматологического вмешательства при экстракции ретенированных зубов или после имплантации на нижней челюсти, вызывает боль, резкие новые для пациента ощущения, которые могут значительно изменить качество его жизни, особенно при неэффективности медикаментозной терапии или плохой ее переносимости. В связи этим, целью данной статьи является повысить эффективность комплексного лечения больных. Исследование проводилось на 14 пациентах. В статье представлены два клинических случая пациентов, которые год находились под медикаментозной терапией, после чего к данной терапии мы добавили инъекции ботулинического токсина типа-А двукратно в области НАН с интервалом полгода. В результате данного лечения мы получили значительное улучшение состояния пациентов, снижение болевого симптома, а также уменьшение площади НАН без существенных побочных эффектов. Из этого мы сделали вывод, что медикаментозное лечение в комплексе с ботулинотерапией оказывает эффективное лечение.

Ключевые слова: Нейропатия нижнего альвеолярного нерва; ботулинотерапия; ботулинический токсин типа-А; лицевая боль.

Amkhadova M.A.¹, Ivanova E.V.^{1,2}, Kocharyan A.M.¹

THE USE OF BOTULINUM TOXIN TYPE-A IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH TRAUMATIC NEUROPATHY OF THE INFERIOR ALVEOLAR NERVE AFTER SURGICAL DENTAL INTERVENTION. CLINICAL CASE

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

² Moscow, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. This topic is very relevant, since post-traumatic neuropathy of the inferior alveolar nerve (IAN), resulting from surgical dental intervention during the extraction of impacted teeth or after implantation in the lower jaw, causes pain, sharp new sensations for the patient, can significantly change the quality of his life, especially when drug therapy is ineffective or poorly tolerated. In this regard, the purpose of this article is to increase the effectiveness of complex treatment of patients. The study was conducted on 14 patients. The article presents two clinical cases of patients who were under drug therapy for a year, after which we added injections of botulinum toxin type-A to this therapy twice in the area of IAN the trigeminal neuropathy with an interval of six months. As a result of this treatment, we received a significant improvement in the condition of patients, a decrease in pain symptoms, as well as a decrease in the area of trigeminal neuropathy without significant side effects. So we concluded that drug treatment in combination with botulinum therapy provides an effective treatment.

Keywords: Mandibular Nerve Injuries, Clostridium botulinum type A, facial Pain, conservative treatment.

Введение

Травматическая нейропатия нижнего альвеолярного нерва является одним из наиболее часто встречаемых осложнений в стоматологической хирургической практике после экстракции ретенированных зубов, а также имплантации [1].

При этом болевые ощущения пациенты часто описывают такими терминами, как «страдание», «мучительные и изнуряющие боли», «непереносимые ощущения». Также стоит отметить то, что нередко больному приходится менять рацион

питания, речевые манеры, иногда поведение (боязнь прикоснуться к лицу). Это может привести к ухудшению общего состояния здоровья, что, в свою очередь, может повлиять на качество жизни человека [2]. К сожалению, в настоящее время не существует единого мнения, протокола, алгоритма ведения больного с данной патологией. Чаще всего пациентам назначают консервативное медикаментозное лечение, а также дополнительную медикаментозную терапию (витамины группы В, антихолинэстеразные препараты) [3, 4]. Также,

в дополнение к основной терапии прописывают курс физиотерапии [5]. Хирургические методы лечения рассматривают в отношении больных с тяжелой дисфункцией НАН при тотальном поражении [6]. Однако, учитывая довольно затруднительное лечение, в медицинской практике постоянно ищут новые методы терапии с вероятностью на получение обезболивающего эффекта, которые хорошо переносятся пациентами, дают положительную динамику и имеют минимальные побочные эффекты. Одним из таких методов являются местные инъекции ботулинического токсина типа-А (БТА) [7]. В литературе описаны случаи, когда даже однократно проведенный курс ботулинотерапии был достаточен для купирования болевых и сенсорных нарушений [8, 9]. Также появляется все больше доказательств того, что медикаментозное лечение с помощью инъекций БТА может быть эффективно при болезненной посттравматической нейропатии тройничного нерва [10-12]. Помимо этого, стоит отметить важнейшее свойство – локальное воздействие ботулинотерапии, благодаря чему системные побочные реакции сводятся к минимуму [13].

Цель исследования – повысить эффективность комплексного лечения больных травматической нейропатией НАН после хирургического стоматологического вмешательства в результате применения ботулинического токсина типа-А.

Материалы и методы. Исследование проводилось у 14 больных, средний возраст - 32,8 лет. Всем пациентам проводили диагностику на разных этапах лечения с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), электронейромиографии (ЭНМГ) (рис. 1), а также рассчитывали площадь (S) нейропатии на поверхности кожи (рис. 2), очерчивая ее границы.

Всем пациентам назначали консервативное медикаментозное лечение в комплексе с двукратным введением ботулинического токсина с интервалом 1,5 месяца между процедурами (рис. 3).

На проведение клинических исследований получено разрешение Межвузовским независимым комитетом по этике (№11 от 1.10.2020 г.). Результаты этической экспертизы подтвердили соответствие протоколов исследований международным и российским нормативно-правовым документам.

Результаты. Проведено лечение 14 больных, положительные результаты отмечены у 10 из них. Приводим два клинических случая.

Клинический случай №1.

Пациентка, 47 лет, обратилась с жалобами на боль и онемение в области подбородка, нижней губы и угла рта слева, которые возникли непосредственно после удаления 38 зуба. На стороне поражения выявлены сенсорные нарушения: аллодиния, гипестезия, гипералгезия, парестезия. По данным ВАШ на стороне поражения отмечается боль – 9 баллов. Пациентка охарактеризовала боль следующим описанием: «постоянная, тупая (ломающая), как будто анестезия не прошла, постоянно растирала эту зону в надежде, что «хоть немного отпустит»».

Площадь нейропатии на поверхности кожи – 7,2 см² (рис. 2).

Для оценки степени повреждения тройничного нерва была выполнена ЭНМГ (рис. 1). На момент проведения обследования пациентка страдает вышеописанными жалобами в течение года. При регистрации сенсорного ответа определялось снижение его амплитуды на стороне поражения до 75% (показатель амплитуды составлял 4 мкВ) в сравнении со здоровой стороной. СРВ по поврежденному нерву снижена на 25% (показатели составили 35 м/с).

После регистрации показателей пациентке была проведена первичная инъекция ботулотоксина типа-А (БТА) (рис 3).

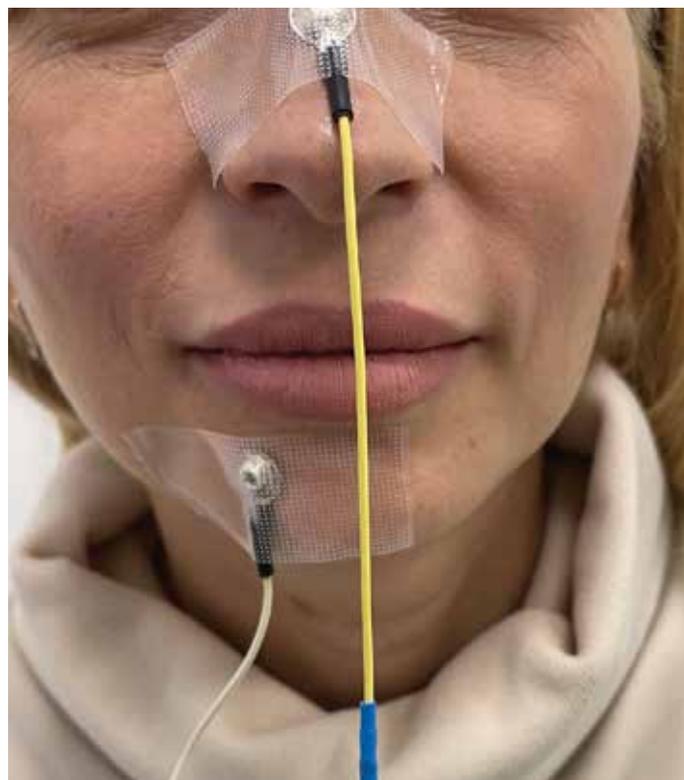


Рис. 1. Проведение ЭНМГ



Рис. 2. Определение границ для вычисления площади нейропатии (где синяя линия – начальный уровень онемения, появившийся в начале заболевания; красная – спустя год консервативной терапии, она же соответствует моменту введения БТА (первичная инъекция); желтая – спустя 1,5 месяца от первичного введения БТА; зеленая – спустя полгода после введения БТА (вторичная инъекция произведена через 3 месяца после первичной))



Рис. 3. Введение ботулинического токсина типа-А пациенту

Через 1,5 месяца, на фоне незначительного улучшения клинической картины, была проведена повторная диагностика, по результатам которой, ВАШ – 8 баллов, S нейропатии = $6,9 \text{ см}^2$, по ЭНМГ обследованию не было выявлено значимой динамики в показателях сенсорного ответа и СРВ по нерву.

По истечении еще 1,5 месяцев (3 месяца после первичного введения БТА) была проведена повторная инъекция БТА.

При обследовании через 6 месяцев, результаты диагностики показали ВАШ – 5 баллов, S нейропатии составило $=5,6 \text{ см}^2$, после первой ЭНМГ (что соответствует 3 месяцам после повторного введения БТА) определяется нарастание амплитуды сенсорного ответа по левому тройничному нерву на 50% от показателей предыдущего обследования. Показатели СРВ также выявили положительную динамику (увеличение на 15%).

Клинический пример №2.

Пациент, 38 лет, обратился с жалобами на боль и онемение в области подбородка, нижней губы и угла рта до медиальной щечной области справа, которые возникли непосредственно после удаления 48 зуба. На стороне поражения выявлены сенсорные нарушения: гипалгезия, парестезия, дизестезия. По данным ВАШ на стороне поражения отмечается боль – 7 баллов. Пациент охарактеризовал боль следующим описанием: «боль резкая, как будто иглой задевают нерв, потом через время проходит. Очень тяжело бриться, так как не чувствую эту область и можно легко пораниться».

Площадь нейропатии на поверхности кожи – $8,9 \text{ см}^2$ (рис. 4).

Для оценки степени повреждения тройничного нерва была выполнена ЭНМГ (рис. 5). На момент проведения обследования пациент страдает вышеописанными жалобами в течение 2 месяцев. При регистрации сенсорного ответа определялось снижение его амплитуды на стороне поражения до 50% (показатель амплитуды составлял 6 мкВ) в сравнении со здоровой стороной. СРВ по поврежденному нерву снижена на 15% (показатели составили 42 м/с).

После регистрации показателей пациенту была проведена первичная инъекция ботулотоксина типа-А (БТА) (рис. 6).

Через 1,5 месяца, на фоне незначительного улучшения клинической картины, была прове-



Рис. 4. Определение границ для вычисления площади нейропатии (где зеленая линия – начальный уровень онемения, появившийся в начале заболевания; черная – спустя 2 месяца консервативной терапии, она же соответствует моменту введения БТА (первичная инъекция); красная – спустя 1,5 месяца от первичного введения БТА; синяя – спустя полгода после введения БТА (вторичная инъекция произведена через 3 месяца после первичной))

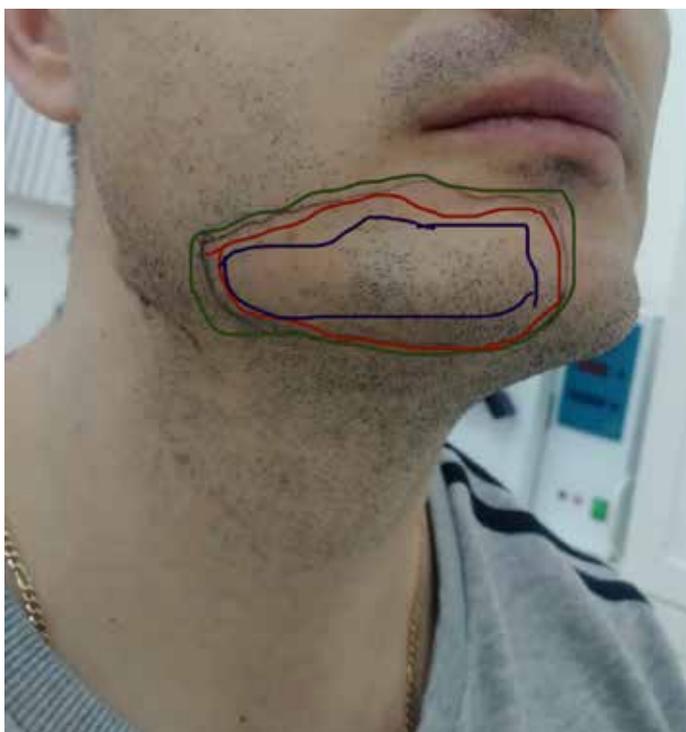


Рис. 5. Проведение ЭНМГ



Рис. 6. Белыми точками отмечены места инъекций ботулинического токсина типа-А

дена повторная диагностика, по результатам которой, ВАШ – 7 баллов, S нейропатии = 6,9 см², по ЭНМГ обследованию было выявлено нерезкое нарастание сенсорного ответа (до 10% от предыдущих показателей), показатели СРВ без значимой динамики.

По истечении еще 1,5 месяцев (3 месяца после первичного введения БТА) была проведена повторная инъекция БТА.

При обследовании через 6 месяцев после первой ЭНМГ (что соответствует 3 месяцам после повторного введения БТА), результаты диагностики показали ВАШ – 5 баллов, S нейропатии составила =5,6 см², определяется нарастание амплитуды сенсорного ответа по правому тройничному нерву на 40% от показателей предыдущего обследования. Показатели СРВ также выявили положительную динамику (увеличение на 30%).

Заключение

В результате исследования мы наблюдали значительный анальгезирующий эффект, уменьшение площади нейропатии у пациентов при комплексной терапии с применением инъекций ботанического токсина типа-А. При усилении доказательной базы данный метод терапии может быть стандартизированной и рекомендованной методикой лечения пациентов, страдающих ней-

ропатией нижнего альвеолярного нерва. Учитывая динамику клинической симптоматики и изменений цифровых показателей при сравнении двух пациентов, можно предположить о наличии корреляции между временем от начала заболевания до начала ботулинотерапии и степенью регресса симптоматики, что, безусловно, является темой для отдельного исследования.

Литература

1. Ибрагимова Р.С., Абсетеров А.К., Токаева Ж.О. Нейростоматологические заболевания, как результат ошибок и осложнений в стоматологической практике // Вестник КАЗНМУ. 2021. №1. С. 124. DOI 10.53065/kaznmu.2021.76.98.028
2. Борисова Э.Г., Комова А.А., Никитина Е.А., Пендюрина М.К. Оценка качества жизни у пациентов с болевыми и парестетическими симптомами слизистой оболочки полости рта // The Journal of scientific articles "Health and Education Millennium". 2018. Т. 20. № 9. С. 56-61. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-9>
3. De La Guerra J.A., Kufta K., Shanti R., Panchal N. Enlargement of Inferior Alveolar Nerve Canal and Mental Neuropathy Associated With B-Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2022. Vol. 80. N 9. P. 1534-1543
4. Завалий Л.Б., Петриков С.С., Рамазанов Г.Р., Касаткин Д.С., Чехонацкая К.И. Современные подходы к лечению и реабилитации пациентов с невралгией лицевого нерва // Вестник восстановительной медицины. 2020. Т. 96. №2. С. 59-67. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-96-2-59-67>
5. Захарова И. Ю., Лебедев М. В., Керимова К. И., Дикова М. И., Акбулатова Р. З. Физиотерапия в системе реабилитации пациентов с повреждениями нижнего альвеолярного нерва вследствие перелома нижней челюсти // Медицинские науки. Хирургия. 2019. Т. 1. №49. С. 48. DOI 10.21685/2072-3032-2019-1-5
6. Балязин В.А., Балязина Е.В. Современные подходы к хирургическому лечению классической невралгии тройничного нерва // Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2016. №3. С. 89-96.
7. Дутова Т.И., Банин И.Н., Белинская В.В., Мескова С.И., Рыжкова С.И.; Ботулинотерапия в неврологической практике в условиях многопрофильного стационара (клинические наблюдения); 2021; 2(9): 48-54
8. Внукова О.Л., Потекаев Н.Н., Яковлева П.Н., Орлова О.Р., Коновалова З.Н. Применение ботулинического токсина с целью лечения нейропатической боли при постгерпетической невралгии // Вестник ботулинотерапии МООСБТ. 2021. № 33. С. 71-76.
9. Capon C., Crevant A., Pointin A., Sulukdjian A., Moreau N. Botulinum toxin A for management of refractory concurrent buccal and inferior alveolar nerve post-traumatic neuropathies: a case report // Journal of International Medical Research. 2022. Vol. 50. N 9. P. 1-11.
10. Moreau N., Dieb W., Descroix V., et al. Topical review: Potential use of botulinum toxin in the management of painful post-traumatic trigeminal neuropathy // J Oral Facial Pain Headache. 2017. N 31. P. 7-18. doi: 10.11607/ofph.1753
11. Apalla Z., Sotiriou E., Lallas A., et al. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: A parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial // Clin J Pain. 2013. N 29. P. 857-864. doi: 10.1097/AJP.0b013e31827a72d2.
12. Borodic G., Martley M., Slattery W., Glasscock M., Johnson E., Malazio C., et al.; Botulinum toxin for aberrant facial nerve regeneration: double-blind, placebocontrolled trial using subjective endpoints // Plast Reconstr Surg. 2005. Vol. 116. N 1. P. 36-43. DOI: 10.1097/01.prs.0000169689.27829.c4
13. Mandrini S., Comelli M., Dall'Angelo A., Togni R., Cecini M., Pavese C., et al. Long-term facial improvement after repeated boNTA injections and mirror biofeedback exercises for chronic facial synkinesis: a case-series study // Eur J Phys Rehabil Med. 2016. Vol. 52. N 6. P. 810-818.

Контакты авторов:

Кочарян А.М.

e-mail: ani.kocharyan.91@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Мусаилов В.А.^{1,4}, Еряшев А.Ф.², Харитонов В.В.², Пархоменко С.А.², Чернеховская Н.Е.³
ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

¹ Филиал №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневецкого» МО РФ;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневецкого» Минобороны России, Красногорск, Московская область, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ;

⁴ Филиал ФГБ ВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Аннотация. Проведена оценка эффективности прямой высокообъемной эндолимфатической терапии в комплексном лечении больных острым панкреатитом. Обследованы и получили лечение 24 пациента, госпитализированные в клинику в экстренном порядке с диагнозом острый панкреатит. На основании комплексного обследования, включающего УЗИ, КТ с в/в болюсным контрастированием острый панкреатит средней степени тяжести диагностирован у 8 больных, тяжелой степени – у 16 пациентов. В связи с молниеносным течением деструктивного панкреатита, развитием ферментативного перитонита через 6 часов от момента поступления больные были оперированы – выполнены диагностическая лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. Марсупиализация поджелудочной железы. Вскрытие и дренирование забрюшинного параколитического клетчаточного пространства. Холецистостомия. Сразу после операции начата эндолимфатическая терапия. Через 2 суток, у всех больных, боли в животе купировались, температура нормализовалась. Через 10 дней от начала лечения нормализовались показатели периферической крови, иммуноглобулины. Летальных исходов не было. У всех пациентов выздоровление наступило в 2 раза быстрее, чем у больных, которым не включали в комплексное лечение эндолимфатическую терапию.

Ключевые слова: острый панкреатит, УЗИ, КТ с в/в болюсным контрастированием, эндолимфатическая терапия.

Musailov V.A.¹, Eryashev A.F.², Kharitonov V.V.², Parkhomenko S.A.², Chernekhovskaya N.E.³
ENDOLYMPHATIC DRUG THERAPY FOR ACUTE PANCREATITIS

¹ Branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation

² FSBI «National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital n.a. A.A. Vishnevsky» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Moscow Region, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation.

⁴ Branch of the Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education "Military Medical Academy. SM. Kirov" of the Ministry of Defense of the Russian Federation in Moscow

Abstract. The effectiveness of direct of direct high-volume endolymphatic therapy in the complex treatment of patients with acute pancreatitis. 24 patients hospitalized to the clinic on an emergency basis with a diagnosis of acute pancreatitis were examined and treated. On the basis of a comprehensive examination, including ultrasound, CT with intravenous bolus contrast, acute pancreatitis of moderate severity was diagnosed in 8 patients, severe - in 16 patients. In connection with the fulminant course of destructive pancreatitis, the development of enzymatic peritonitis, 6 hours after admission, the patients were operated on - diagnostic laparoscopy, sanitation and drainage of the abdominal cavity and omental sac were performed. Marsupialization of the pancreas. Opening and drainage of the retroperitoneal paracolytic cellular space. Cholecystostomy. Immediately after the operation, endolymphatic therapy was started. After 2 days in all patients, abdominal pain stopped, the temperature returned to normal. After 10 days from the start of treatment, the parameters of peripheral blood and immunoglobulins returned to normal. There were no lethal outcomes. In all patients, recovery occurred 2 times faster than in patients who did not include endolymphatic therapy in complex treatment.

Keywords: acute pancreatitis, ultrasound, CT with intravenous bolus contrast, endolymphatic therapy.

Острый панкреатит (ОП) – это аутолитический процесс со всеми признаками воспаления в поджелудочной железе (ПЖ), при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем [14, 16]. ОП занимает 2-е место в структуре всей острой хирургической патологии и является актуальной проблемой хирургии [4].

Изменения гомеостаза при воспалении подже-

лудочной железы (ПЖ) представлены расстройствами крово- и лимфообращения, в основе которых лежат нарушения системы микроциркуляции [9, 23]. Расстройства микроциркуляции в бассейне чревного ствола и воротной вены приводят к дальнейшему прогрессированию аутолитического и некротического процессов в ПЖ и окружающих тканях.

Проведенные Э.В. Луцевичем и соавт. [12] гистотопографические и ангиолимфографические исследования подтвердили важную самостоятельную роль лимфоидных образований в патогенезе ОП. Авторы показали, что при панкреатите имеет место вовлечение в патологический процесс морфологических структур лимфатической системы самой ПЖ и регионарных ее отделов. Степень выраженности изменений в лимфатических узлах, отмечаемая исследователями – от отека до формирования некроза.

При воспалении ПЖ отток жидкости из интерстиция осуществляется исключительно посредством лимфатической системы. Массивная лимфопродукция, резкое увеличение лимфооттока начинают превосходить транспортные возможности лимфатического русла; создаются условия для развития функциональной недостаточности лимфатических сосудов – расширения просвета сосудов и недостаточности клапанного аппарата. Все это в совокупности приводит к застою лимфы на периферии [2, 7, 12, 16]. Указанные изменения усугубляются тем, что токсические продукты, накопившиеся в застойной лимфе, воздействуют на сосудистую стенку, подавляя ее сократительную активность. Далее воспаленная токсическая интерстициальная жидкость через лимфатические сосуды поступает в лимфоидную ткань, расположенную в лимфоузлах, пейеровых бляшках, в её скоплениях в органах и тканях, где происходят все иммунологические реакции – от презентации антигена до выработки антител, которые затем через грудной проток или через правый лимфатический проток поступают в кровеносное русло.

На фоне прогрессирующих гемолимфоциркуляторных расстройств, усиленного размножения микробов, сопровождающегося выходом их и продуцируемых ими токсинов из кишечника, возникает и прогрессирует эндогенная интоксикация. Многообразие патогенетических механизмов нарастания эндотоксикоза заключается в нарушении практически всех звеньев обменных процессов. По мере развития бактериальной инфекции происходит лейкоцитарная инфильтрация очагов воспаления, что постепенно приводит к полному прекращению оттока интерстициальной жидкости из поражённых тканей, развивается лимфостаз, и в интерстиции появляется большое количество протеолитических ферментов. Давление воспалительного экссудата в межклеточном пространстве не может увеличиваться бесконечно и когда оно начинает превышать давление в венозной части кровеносного капилляра, стенки которого повреждаются протеолитическими ферментами, начинается сброс воспалительного экссудата из интер-

стициального пространства напрямую в кровеносную систему [8].

Прямое поступление воспалительного экссудата в кровь, минуя лимфатическую систему с её мощным дезинтоксикационным аппаратом, приводит к выраженному токсическому поражению печени, почек, сердечно-сосудистой системы, мозга – развивается синдром полиорганной недостаточности, гипотония. Кроме того, ввиду блока лимфатической системы в кровеносное русло перестают поступать иммунокомпетентные клетки, активизированные антигенами микроорганизмов – иммунологический ответ макроорганизма ослабевает и извращается [21].

Таким образом, прогрессирование воспалительного процесса вызывает функциональную декомпенсацию системы микроциркуляции, вовлечение лимфатической системы в транспорт токсических продуктов, что в значительной мере способствует увеличению тяжести эндогенной интоксикации.

По клинико-морфологической классификации выделяют отечно-интерстициальный панкреатит и панкреонекроз (стерильный).

В настоящее время классификация ОП в соответствии с утвержденными национальными клиническими рекомендациями и с учётом классификации Атланта-92 и её модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011 г. (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012 г. выглядит следующим образом [5, 13]:

- ОП лёгкой степени. Панкреонекроз при данной форме острого панкреатита не образуется (отёчный панкреатит) и органная недостаточность не развивается.

- ОП средней степени. Характеризуется наличием либо одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс), или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).

- ОП тяжёлой степени. Характеризуется наличием либо неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов).

Консервативное лечение ОП по-прежнему симптоматическое, так как отсутствуют лекарственные средства, воздействующие на причину заболевания [6]. Лечебный процесс, как правило, направлен на блокирование пусковых механизмов, приводящих к переходу воспалительного

процесса с ПЖ на парапанкреатическую клетчатку и забрюшинное клетчаточное пространство; на остановку перехода отечной формы панкреатита в деструктивную и предупреждение прогрессирования панкреонекроза, препятствуя развитию полиорганной недостаточности [7, 15]; на проведение деэскалационной антимикробной терапии и профилактики гнойных осложнений у пациентов с деструктивным панкреатитом в фазу ферментативной токсемии или фазу инфильтративных изменений [17, 19, 22].

Возникновение при панкреатите тяжелых изменений в лимфатической системе следует рассматривать как свидетельство необходимости проведения ранней интенсивной иммунокорректирующей лимфотропной терапии, а также мер, стимулирующих органной и регионарный дренаж лимфы. Так как в основе патогенеза ОП лежит активация протеолитических ферментов и «самопереваривание» ткани ПЖ, «уклонение» активированных ферментов ПЖ в лимфатическое русло, развивающееся при нарушении функции гемокроциркуляторного русла [1], что является обоснованием лимфогенных методов воздействия в комплексном лечении ОП [3].

Предложенный в 1978 г. Р.Т. Панченковым, Ю.Е. Выренковым, И.В. Яремой метод лекарственного насыщения лимфатической системы (авторское свидетельство № 703092 от 06.06.1978) [20], в последнее время находит все более широкое применение в клинической практике [10]. Высокие концентрации антибиотиков в лимфатическом русле, кроме прямого воздействия на микроорганизмы, создают условия для нормализации иммунного ответа в лимфатических узлах. Лохвицкий С.В. и соавт. [11] отмечают, что при эндолимфатическом введении антибиотики оказывают иммуностимулирующее действие, в отличие от обычного для них – иммунодепрессивного действия. Это объясняется повышением функциональной активности лимфоцитов, участием макрофагов и других клеточных элементов в транспорте антибиотиков, возрастанием выработки иммуноглобулинов и нормализацией иммунной функции лимфатических узлов вследствие санации лимфатического русла. При введении лекарственных препаратов в лимфатические сосуды конечности в несколько раз повышается малая подавляющая концентрация данного антибиотика для большинства микроорганизмов, и концентрация его сохраняется в течение 24 – 48 часов [18].

Цель исследования

Оценить эффективность прямой высокообъемной эндолимфатической терапии в комплексном лечении больных ОП.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 24 больных с ОП. Мужчин было 18 (75%), женщин – 6 (25%) в возрасте от 30 до 62 лет, средний возраст $51 \pm 0,4$ лет. Все пациенты госпитализированы в клинику в экстренном порядке в первые сутки от начала заболевания – они составили основную группу. На фоне стандартной терапии больные получали дополнительно эндолимфатическую терапию. Ретроспективно изучено 15 историй болезни пациентов с ОП (группа сравнения), не получавших эндолимфатическую терапию. Больные были рандомизированы по полу, возрасту, степени поражения поджелудочной железы.

При поступлении все пациенты предъявляли жалобы на боли в животе, при этом боли в эпигастриальной области отмечали 19 больных (79,2%), боли опоясывающего характера имели место у 5 пациентов (20,8%). Всех больных беспокоили тошнота, рвота, слабость, повышение температуры. Появлению симптомов предшествовало обильный прием пищи и/или алкоголя, наличие желчнокаменной болезни.

В ходе обследования у пациентов была выявлена различная сопутствующая патология, осложнявшая течение ОП: желчнокаменная болезнь – у 8 больных, сахарный диабет – у 9, гипертоническая болезнь – у 6, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – у 2, печеночно-почечная недостаточность – у 2 пациентов. Коморбидность имела место у пациентов старше 30 лет: в группе сравнения – у 13 (86,6%) человек, в основной – у 22 (91,6%) пациентов. Нами не было получено значимых различий между основной группой и группой сравнения по каждой из систем сопутствующих заболеваний, а также по количеству пациентов с коморбидностью в целом.

Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи, неоднократно выполняли КТ органов брюшной полости с болюсным контрастированием, УЗИ в динамике. Проводили исследование на иммуноглобулины методом ИФА.

Пациентам основной группы выполняли дренирование периферического лимфатического сосуда в чистой перевязочной. Положение больного – лежа на спине. После обработки операционного поля 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина в средней трети голени на медиальной поверхности под местной анестезией 0,5% раствором новокаина в поперечном направлении выполняли разрез кожи длиной 2,5 см (код операции А16.06.010, приказ № 804н Минздрава РФ от 13.10.2017 г.). После обнаружения в подкожной клетчатке периферического лимфатического протока производили его дренирование. Для проверки его функционально-

сти вводили 1 мл раствора новокаина. Далее через установленный микродренаж – мягкий катетер из севелена (рег. удостоверение на мед. изделие №ФСР 2008/03909 от 03.10.2017г.) с помощью инфузомата производили введение лекарственных препаратов со скоростью 20 мл/час.

Нами применялась следующая схема эндолимфатического введения лекарственных препаратов 1 раз сутки в сроки от 4 до 15 дней в зависимости от тяжести состояния больного:

- Р-р гепарина натрия 1,0 мл (5000 ед.) на 5,0 мл. 0,9% раствора натрия хлорида.
- Р-р метронидазола 5мг/1 мл – 50 мл.
- Р-р клиндамицина 150 мг/1 мл – 600 мг на 20 мл. 0,9% раствора натрия хлорида.
- Меропенем 1,0 г на 20,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида.
- Р-р Азоксимера бромид (полиоксидоний) 6 мг/1 мл – 1 мл на 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Осложнений не было.

Результаты

При выполнении УЗИ у 8 больных были выявлены следующие изменения: контуры ПЖ нечеткие, волнистые, паренхима диффузно неоднородной структуры (выраженный пневматоз). Головка ПЖ – 3,0 см, тело – 2,4 см, хвост – 2,8-3,4 см, эхогенность паренхимы в проекции тела и хвоста снижена, наличие мелких (до 1 см в диаметре) гипоэхогенных участков в её паренхиме. Вирсунгов проток не прослеживался. Парапанкреатическая жировая клетчатка преимущественно в проекции хвоста утолщена, повышенной эхогенности, вероятно за счет отека и имбибиции, парапанкреатические и забрюшинные жидкостные скопления объёмом 50-350 мл. Жидкостные образования локализовались в области головки ПЖ. Парапанкреатическая жировая клетчатка преимущественно в проекции хвоста утолщена, повышенной эхогенности, парапанкреатические и забрюшинные жидкостные скопления объёмом 50-350 мл.

При выполнении КТ с в/в болюсным контрастированием установлено, что ПЖ диффузно увеличена, отечна, контуры нечеткие, структура паренхимы неоднородная за счет нечетко отграниченных жидкостных скоплений. Парапанкреатическая клетчатка уплотнена, инфильтрирована. Панкреатический проток без признаков обструкции, не расширен. Задний листок брюшины слегка уплотнен, со следами жидкости. Индекс тяжести по КТ, Balthazar- степень E, баллы = >4.

В результате проведенного обследования у 8 больных диагностирован субтотальный геморрагический панкреонекроз, ферментативный разлитой

перитонит, парапанкреатит, гнойный оментобурит, панкреатогенный забрюшинный инфильтрат. У 4 из них имела место желчнокаменная болезнь.

У 16 пациентов при УЗИ выявлено следующее. ПЖ диффузно увеличена: головка – до 5,0 см, тело – 3,5 см, хвост – около 3,0 см, контуры железы нечеткие за счет инфильтративных изменений в парапанкреатической клетчатке. Головка железы неоднородная за счет жидкостных участков, склонных к слиянию. В забрюшинном пространстве справа между краем печени и правой почки жидкостные скопления неправильной формы общим объемом около 4,5x3,2 см. Эхографические признаки деструктивного панкреатита.

При выполнении КТ с в/в болюсным контрастированием установлено, что ПЖ диффузно увеличена в размерах: головка – 5,0 см, тело – 3,6 см, хвост – 2,8 см. Контуры ПЖ нечеткие, структура паренхимы ее неоднородная за счет наличия участков пониженной эхогенности (25ЕдН) в пределах головки и тела, неправильно округлой формы, с нечеткими контурами, размерами до 21мм. Плотность парапанкреатической клетчатки диффузно повышена до жидкостных значений, на фоне чего прослеживались очаговые и линейные участки мягкотканной плотности. Забрюшинная клетчатка мягкотканной плотности. Жидкость в полости малого таза, вдоль капсулы печени и селезенки, имбибиция парапанкреатической клетчатки, что обусловлено течением деструктивного панкреатита. Индекс тяжести по КТ, Balthazar - степень E, баллы >7.

В результате проведенного обследования у 16 пациентов диагностирован субтотальный геморрагический панкреонекроз, ферментативный разлитой перитонит, парапанкреатит, ферментативный оментобурит, тотальный панкреатогенный забрюшинный инфильтрат. Панкреатогенный сепсис.

Таким образом, на основании проведенного комплексного обследования ОП средней степени тяжести диагностирован у 8 больных, тяжелой степени – у 16 пациентов.

Несмотря на интенсивную консервативную терапию в связи с молниеносным течением деструктивного панкреатита, развитием ферментативного перитонита через 6 часов от момента поступления больные были оперированы – выполнены диагностическая лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. Марсупиализация поджелудочной железы. Вскрытие и дренирование забрюшинного параколитического клетчаточного пространства, холецистостомия.

Сразу после операции начата эндолимфатиче-

ская терапия. Через 2 суток от начала лечения, у всех больных, боли в животе купировались, температура нормализовалась.

Через 10 дней от начала лечения в периферической крови общее количество лейкоцитов и его популяций снизилось соответственно в 2,3 и 3,2 раза, наблюдалась положительная динамика показателя лимфоцитов – он повысился в 3,3 раза. Показатель СОЭ уменьшился в 2,7 раза (таблица 1).

До лечения (таблица 2) у пациентов в периферической крови была понижена концентрация иммуноглобулинов класса А на 13% и класса М на 12%, а содержание иммуноглобулинов класса G было повышено на 11,5%. В сравнении с группой здоровых лиц имелась статистически достоверная разница ($p < 0,05$). Эти данные свидетельствовали о том, что в зоне патологического очага имела место аутоиммуноагрессия, и создавались благоприятные условия для нарушения микроциркуляции и трофики ПЖ.

Через 10 дней после проведенного курса комплексной терапии с включением эндолимфатиче-

ской терапии, диагностировано умеренное снижение концентрации иммуноглобулина класса G, повышение концентрации иммуноглобулинов класса А и М на 12,5%.

У больных группы сравнения повышение концентрации иммуноглобулинов А, М и снижение иммуноглобулина G было незначительным.

В результате проводимой терапии у всех пациентов боли в животе купировались, функция кишечника восстановлена, показатели амилазы нормализовались, лейкоцитоза нет. Дренажные трубки и холецистостома удалены.

Выводы

Прямая высокообъемная эндолимфатическая терапия является малоинвазивным и высокоэффективным методом в комплексном лечении больных ОП.

У всех пациентов выздоровление наступило в 2 раза быстрее, чем у больных, которым не включали в комплексное лечение эндолимфатическую терапию.

Таблица 1

Динамика показателей крови больных ОП, получавших на фоне традиционного лечения эндолимфатическую терапию (M±m)

Показатели	Перед операцией n=24	10-е сутки эндолимфатической терапии n=24
Нв, г/л	152,50±3,42	117,40±2,70 *
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	22,33±0,82	9,91±0,32*
Палочкоядерные нейтрофилы,%	17,30±0,54	5,43±0,16*
Сегментоядерные нейтрофилы,%	63,60±1,24	57,6±1,07*
Лимфоциты, %	10,60±1,07	35,06±0,69*
Эозинофилы, %	0,40±0,23	0,87±0,32
Моноциты, %	6,30±0,76	6,00±0,25
СОЭ, мм/ч	19,20±1,67	7,23±1,82*

Примечание: * – достоверность различий показателей $p < 0,05$

Таблица 2

Показатели иммуноглобулинов в периферической крови у 24 больных до и после комплексной терапии с включением эндолимфатической терапии

Показатели иммуноглобулинов (г/л)	Практически здоровые лица	Периферическая кровь	
		До лечения	После лечения
IgA	2,70±0,4	2,02±0,2	2,74±0,1
IgM	1,34±0,3	1,10±0,3	1,38±0,2
IgG	13,40±0,8	15,60±0,4	13,80±0,3

Литература

1. Авижец Ю.Н., Майоров В.М., Дундаров З.А. Распространенный ферментативный парапанкреатит как морфологический компонент панкреонекроза по данным аутопсий//Тез. докл. XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – СПб. – 2017. – С. 54-55.
2. Бородин Ю.И. Проблемы лимфангиологии. Новосибирск: Манускрипт. – 2010. – 402 с.
3. Выренков Ю.Е., Катаев С.И., Харитонов В.В. и др. Эндолимфатическое введение препаратов при лечении гнойно-воспалительных заболеваний// Вестн. Иванов. мед. акад.– 2015. – Т.20. – №4. – С. 57-63.
4. Дарвин В.В., Краснов Е.А., Онищенко С.В. и др. Тяжелый острый панкреатит: Основные факторы риска неблагоприятных исходов//Тез. докл. XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. СПб. – 2017. – С. 61-62.
5. Диагностика и лечение острого панкреатита (Российские клинические рекомендации) – рекомендации, принятые на круглом столе в Санкт-Петербурге, 30 октября 2014г. Сб. метод. материалов «Школы хирургии РОХ», Редакция 1. – М.: Б.И. 2015. – С.5-21.
6. Дибиров М.Д., Магомедалиев А.М., Косаченко М.В. Эффективность и безопасность октреотида в комплексном лечении острого панкреатита// Инфекции в хирургии. – 2019. – Т.17. – № 2-3. – С. 3 – 10.
7. Ермолов А.С., Благовестнов Д.А., Гуляев А.А. и др. Тяжелый острый панкреатит (часть 2 – основные принципы лечения): учебное пособие//ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО, 2017. – 137 стр.
8. Зербино Д.Д. Функции лимфатической системы в норме и патологии: поиски, решения и проблемы// Клиническая лимфология. М.: Медицина. 1986. С. 18-21.
9. Иванов Ю.В., Алехнович А.В., Пастухов А.И. Новые подходы к комплексному лечению билиарного панкреатита / *Анналы хирургии*. 2005. № 4. С. 43-47.
10. Киселев В.В., Жигалова М.С., Клычникова Е.В. Взаимодействие между системной воспалительной реакцией и нарушениями в системе гемостаза у больных с острым тяжелым панкреатитом//Госпитальная медицина: наука и практика. – 2021. – Том 4. – №1. – С. 10-16.
11. Лимфатическая терапия / Под ред. А.В. Есипова, В.А. Мусаилова // М: ГЭОТАР-Медиа. – 2022. – 411 с.
12. Лохвицкий С.В. Активные методы лечения хирургической инфекции. – Караганда. – 1986.
13. Луцевич Э.В., Чепленко Г.В., Калтаев К.К. и др. Состояние лимфатической системы при панкреатите// Проблемы неотложной хирургии: Сб. науч. тр. – М. – 1998. – С.46-47.
14. Международная рабочая группа по классификации острого панкреатита (Американская коллегия гастроэнтерологов) – 2012г. (Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013; 62 (1): 102-111).
15. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Острый панкреатит/ Национальное руководство по хирургии. – 2009. – Т.2. – С. 196 – 229.
16. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. – М.: МИА. – 2008 – 264с.
17. Тазетдинов А.И., Зиннуров А.Ф., Сидоров Е.О. Характеристика ведущих факторов развития острого панкреатита и его осложнений//*Modern Science*. – 2019. – № 10-2. – С. 224-227.
18. Федоровский В.В. Выбор метода лечения при остром панкреатите с вовлечением забрюшинной клетчатки//Тез. докл. XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – СПб. – 2017. – С. 88.
19. Чернеховская Н.Е., Шишло В.К., Андреев В.Г., Поваляев А.В. Лимфатическая терапия в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ. – 2011. – 135 с.
20. Чуклин С.Н., Пидгирный Б.Я., Чуклин С.С. Перекрестные механизмы воспаления и гемостаза в лечении больных острым панкреатитом // Тез. докл. XXIV Международного Конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – СПб. – 2017. – С. 89.
21. Ярема И.В., Мерзвинский И.А., Шишло В.К. и др. Метод лекарственного насыщения лимфатической системы// *Хирургия*. – 1999. – № 1. – С. 14-16.
22. Fahey E., Fahey E., Doyle S.L. Family Cytokine Regulation of Vascular Permeability and Angiogenesis//*Frontiers in Immunology*. – 2019. – V. 10. – P. 1426.
23. Mouli V.P., Sreenivas V., Garg P.K. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis// *Gastroenterology*. – 2013. – V. 144 (2). – P.333-340.
24. Portelli M., Jones C.D. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management// *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. – 2017. –V.16 (2). – P. 155-159.

Контакты авторов:

Чернеховская Н.Е.

e-mail: chernekhovskaya@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 620.1.052.2:617.731-007.23-005-091 DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.10.32.007 © Коллектив авторов, 2023

Егиазарова А.Г., Шурыгина И.П.**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ, МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЧАСТИЧНОЙ АТРОФИИ ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА**

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация. Целью исследования было проведение оценки показателей регионарной гемодинамики, морфофункциональных и нейрофизиологических параметров зрительного анализатора у пациентов при прогрессирующем характере течения частичной атрофии зрительного нерва сосудистого генеза. В исследование было включено 48 пациентов (64 глаза), из них 28 мужчин (58%) и 20 женщин (42%), у которых на пораженном глазу, на фоне перенесенной острой передней ишемической оптической нейропатии, в отдаленном периоде от 3 до 6 месяцев развилась частичная атрофия зрительного нерва сосудистого генеза. Первая группа состояла из 22 пациентов (32 глаза), у которых средняя толщина перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки была в пределах от 97 мкм до 75 мкм, вторая группа – из 26 пациентов (32 глаза), имела данный морфометрический показатель в пределах от 74 мкм до 41 мкм. Группа контроля состояла из 16 пациентов (32 глаза) без офтальмопатологии. В работе был проведен сравнительный статистический анализ следующих данных: скоростных параметров кровотока в сосудах глаза и орбиты, морфометрических параметров макулярной области и диска зрительного нерва, нейрофизиологических параметров периферического отдела зрительного анализатора. Заключение. У пациентов с прогрессирующим характером течения частичной атрофии зрительного нерва выраженное снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (свыше 25% от нормальных значений) сопровождается существенным снижением кровотока в фазу систолы в глазничной артерии и в фазу диастолы в латеральных задних коротких цилиарных артериях, развитием атрофических процессов в нейрональных и аксогональных структурах макулярной области и изменением площади нейроретинального пояса и объема экскавации диска зрительного нерва, что приводит к снижению функциональной активности сетчатки и зрительного нерва.

Ключевые слова: нейрофизиологические параметры, атрофия зрительного нерва, сосудистый генез, прогрессирующее течение, гемодинамика.

Egiazarova A.G., Shurygina I.P.**HEMODYNAMIC, MORPHOFUNCTIONAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF THE PROGRESSION OF PARTIAL OPTIC NERVE ATROPHY**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Rostov State Medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Abstract. The aim of the study was to evaluate the indicators of regional hemodynamics, morphofunctional and neurophysiological parameters of the visual analyzer in patients with a progressive course of partial optic nerve atrophy of vascular genesis. The study included 48 patients (64 eyes), including 28 men (58%) and 20 women (42%), who developed partial optic nerve atrophy of vascular origin in the affected eye against the background of acute anterior ischemic optic neuropathy in the long-term period from 3 to 6 months. The first group consisted of 22 patients (32 eyes), in whom the average thickness of the retinal nerve fiber layer was in the range from 97 microns to 75 microns, the second group – of 26 patients (32 eyes), had this morphometric index in the range from 74 microns to 41 microns. The control group consisted of 16 patients (32 eyes) without ophthalmopathy. The comparative statistical analysis of the following data was carried out: the velocity parameters of blood flow in the vessels of the eye and orbit, morphometric parameters of the macular region and the optic nerve disc, neurophysiological parameters of the peripheral part of the visual analyzer. Conclusion. In patients with a progressive course of partial optic atrophy, a significant decrease in the retinal nerve fiber layer (over 25% of normal values) is accompanied by a significant decrease in blood flow in the systole phase in the orbital artery and in the diastole phase in the lateral posterior short ciliary arteries, the development of atrophic processes in the neuronal and axogon structures of the macular region and a change in the area of the neuroretinal the belt and the volume of the optic disc excavation, which leads to a decrease in the functional activity of the retina and optic nerve.

Keywords: neurophysiological parameters, optic nerve atrophy, vascular genesis, progressive course, hemodynamics.

В настоящее время частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) составляет в среднем 15% среди патологии зрительного нерва. Также на сегодняшний день отмечено, что атрофия зрительного нерва (АЗН) обуславливает высокий уровень инвалидизации (до 28%) и занимает четвертое место

по распространенности (14%) у лиц трудоспособного возраста [1].

В последнее десятилетие для пациентов с ЧАЗН в диагностическом плане произошло изменение ряда парадигм: когда приоритет от методов визометрии и компьютерной периметрии перешел к

методам визуализации тонких структур, таких как слой нервных волокон сетчатки в перипапиллярной зоне [2, 3].

По многочисленным современным научным исследованиям для определения атрофических изменений зрительного нерва на первый план в объективности и достоверности информации выходит показатель средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС) [2, 4, 5].

В научных исследованиях отмечено, что при патологии зрительного нерва структурные изменения зрительного нерва, выявленные на ОКТ-снимках на шесть и более месяцев могут опережать функциональные изменения зрительного анализатора, выявленные методом визометрии и компьютерной периметрии [6].

Известно, что периферический отдел зрительного анализатора обладает высокой чувствительностью к ишемии, что в значительной степени отображается на состоянии зрительных функций [7, 8]. От системы внутриглазного кровоснабжения зависит доставка кислорода и питательных веществ к тканям глазного яблока. От состояния регионарного кровообращения зависит оптимальный уровень давления в периферических сосудах, уровень тканевого напряжения и регуляция равновесия притекающей и оттекающей жидкости в глазу [9, 10].

По данным литературы в патогенезе прогрессирования ЧАЗН сосудистого происхождения ключевое место отводится нарушению регионарной гемодинамики глаза [9, 11]. Однако, в научных трудах мало освещен вопрос об особенностях гемодинамических характеристик сосудов бассейна глазничной артерии при сосудистой патологии зрительного нерва.

Таким образом, нам представилось важным изучить гемодинамические, морфофункциональные и нейрофизиологические параметры прогрессирования дегенеративного процесса ишемического генеза в зрительном нерве.

Цель исследования: оценка показателей регионарной гемодинамики, морфофункциональных и нейрофизиологических параметров зрительного анализатора у пациентов при прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза.

Материалы и методы исследования:

В исследование было включено 48 пациентов (64 глаза), из них 28 мужчин (58%) и 20 женщин (42%), у которых на пораженном глазу, на фоне перенесенной острой передней ишемической оптической нейропатии (ПИОН), развилась ЧАЗН со-

судистого генеза. Основными критериями включения были:

1. В анамнезе заболевания – перенесенная острая форма передней ишемической оптической нейропатии в сроки от 3 до 6 месяцев;
2. Возраст пациента от 46 до 73 лет;
3. Прогрессирующий характер течения ЧАЗН, включая снижение МКОЗ и/или изменения полей зрения.

Критериями исключения были: гигантоклеточный артериит; поражения макулы; глаукома всех стадий; амблиопия; миопическая болезнь; помутнения оптических сред глаза; АЗН вследствие аутоиммунных демиелинизирующих заболеваний; наследственные АЗН.

Были сформированы две клинические группы пациентов с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза, отличные по морфометрическому показателю зрительного нерва – средней толщине перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС). Первая группа состояла из 22 пациентов (32 глаза), у которых по данным оптической когерентной томографии средняя толщина пСНВС была в пределах от 97 мкм до 75 мкм, вторая группа – из 26 пациентов (32 глаза), у которых средняя толщина пСНВС находилась в пределах от 74 мкм до 41 мкм. Также была сформирована группа контроля, состоящая из 16 пациентов (32 глаза) без офтальмопатологии, со схожим половым и возрастным составом, для сравнения данных обследования пациентов вышеперечисленных клинических групп с возрастной нормой.

Всем пациентам проводили офтальмологическое обследование, включающее: визометрию с определением максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) по таблице Сивцева-Головина, биомикроскопию, тонометрию, прямую офтальмоскопию, компьютерную периметрию и оптическую когерентную томографию сетчатки.

Оптическую когерентную томографию сетчатки выполняли на аппарате 3D OCT- 1 Maestro (Topcon, Япония). В работе использовали протокол 3D Wide Glaucoma для исследования морфометрических параметров макулы, количественного анализа ДЗН и СНВС при расчетном диаметре зрительного нерва 3,45 мм. Нами оценивались следующие показатели сетчатки: средняя толщина пСНВС в мкм, средняя толщина 2х внутренних слоев макулы (слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) – GC IPL (ganglion cell+ inner plexiform layer) в мкм, средняя толщина 3х внутренних слоев ма-

кулы (слой нервных волокон сетчатки, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) – GCC (ganglion cell complex) в мкм. А также проводили измерение следующих параметров ДЗН (ОНН), площади нейроретинального пояса (rim area) в мм², площадь диска (disc area) в мм², оценивали среднее соотношение площади экскавации и площади диска (C/D Area) и измеряли величину объема экскавации (Cup Volume) в мм³.

Всем пациентам проводилось нейрофизиологическое обследование с помощью микропроцессорного электростимулятора модели ЭСОМ-“КОМЕТ” (“НЕЙРОН”, Россия). Оценивали порог электрической чувствительности сетчатки (пЭЧС) в мкА и электрической лабильности зрительного нерва (ЭЛЗН) в Гц.

Обследуемым всех групп проводилось ультразвуковое доплерографическое (УЗДГ) исследование сосудов глаза и орбиты с помощью ультразвуковой диагностической системы Philips EPIQ 5C (Philips, США). Исследование проводилось в режиме триплексного сканирования при помощи короткого линейного датчика с диапазоном частот 7-12 МГц. В режиме цветного доплеровского картирования определяли локализацию исследуемого сосуда и направление кровотока. Красным цветом окрашивался кровоток по направлению к датчику, синим цветом – от датчика. Спектр доплеровского сдвига частот и оценку его качественных и количественных характеристик регистрировали методом импульсно-волновой доплерографии. Определяли в глазничной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЛЗКЦА) макси-

мальную систолическую скорость кровотока (Vs) в см/с, конечную диастолическую скорость кровотока (Vd) в см/с и индекс резистентности (Ri).

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 12.0 (StatSoft, США). Для определения статистической значимости различия между группами применяли непараметрический критерий Манна-Уитни, пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони. Критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Корреляционную связь оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблицах 1 и 2 представлена сравнительная характеристика показателей гемодинамики в ГА и ЛЗКЦА в двух группах с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза по сравнению с группой контроля.

Проведенное УЗДГ исследование выявило существенное снижение максимальной систолической скорости кровотока в ГА в первой группе на 23,6% ($p=0,002$) и во второй группе на 29,0% ($p=0,001$) относительно группы контроля. Также было установлено снижение конечной диастолической скорости кровотока в ГА в первой группе на 30,4% относительно группы контроля и статистически значимое снижение этого показателя во второй группе на 58,0% ($p=0,001$) относительно группы контроля, а также с достоверной разницей данного показателя с первой группой ($p=0,007$). Было отмечено на уровне тенденции повышение индекса резистентности в ГА в обеих группах относительно группы контроля (таблица 1).

Таблица 1

Гемодинамические показатели глазничной артерии (ГА)

Гемодинамические показатели ГА	Группа			$P_{1-к}$	$P_{2-к}$	P_{1-2}
	Первая (n=32)	Вторая (n=32)	Контроль (n=32)			
Vs, см/с Me (Q1-Q3)	29,5 (26,0-30,2)	27,4 (26,3-28,4)	38,6 (33,0-43,9)	0,002	0,001	0,04
Vd, см/с Me (Q1-Q3)	7,8 (6,8-8,5)	4,7 (3,5-6,0)	11,2 (8,9-13,9)	0,03	0,001	0,007
Ri, Me (Q1-Q3)	0,736 (0,61-0,82)	0,828 (0,70-0,89)	0,712 (0,56-0,85)			

Примечание: $p_{1-к}$, $p_{2-к}$, p_{1-2} - попарные сравнения между группами, критерий Манна Уитни, пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p < 0,017$.

В таблице 2 отражена характеристика скоростных показателей кровотока в лЗКЦА, показывающая статистически значимое снижение максимальной систолической скорости кровотока в лЗКЦА в первой группе на 28,9% ($p=0,004$) и во второй группе на 34,8% ($p=0,001$) соответственно, относительно группы контроля. Также отмечается статистически значимое снижение конечной диастолической скорости кровотока в лЗКЦА на 57,8% ($p=0,005$) и на 80,0% ($p=0,0001$) в первой и второй группах соответственно, относительно группы контроля. В обеих группах повышение индекса резистентности в лЗКЦА на 20,1% и на 34,6% соответственно было на уровне тенденции относительно группы контроля. Следовательно, приведенная характеристика диастолического компонента гемодинамики в лЗКЦА в обеих группах показала существенную степень снижения пер-

фузии в тканях сетчатки и внутриглазном отделе зрительного нерва у пациентов с ЧАЗН сосудистого генеза, имеющих прогрессирующий характер течения заболевания.

В ходе проведенных УЗДГ-исследований орбитальных сосудов (ГА и лЗКЦА) у пациентов с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза была установлена прямая ранговая корреляция по Спирмену между значением средней толщины перипапиллярного СНВС и изменением максимальной систолической скорости кровотока в ГА ($r=0,67$; $p<0,01$), конечной диастолической скорости кровотока в лЗКЦА ($r=0,65$; $p<0,01$).

В работе был проведен сравнительный анализ средней толщины 2х внутренних слоев макулы (GCIPL) и 3х внутренних слоев макулы (GCC) в исследуемых группах для выявления характера вовлеченности нейрональных и аксогональных струк-

Таблица 2

Гемодинамические показатели в латеральных задних коротких цилиарных артериях(лЗКЦА)

Гемодинамические показатели лЗКЦА	Группа			$P_{1-к}$	$P_{2-к}$	P_{1-2}
	Первая (n=32)	Вторая (n=32)	Контроль (n=32)			
Vs, см/с Me (Q1-Q3)	9,6 (9,1-10,3)	8,8 (8,0-9,7)	13,5 (11,8-15,7)	0,004	0,001	0,03
Vd, см/с Me (Q1-Q3)	1,9 (1,7-2,2)	0,9 (0,69-1,08)	4,5 (3,7-5,3)	0,005	0,0001	0,02
Ri, Me (Q1-Q3)	0,801 (0,601-1,30)	0,898 (0,76-1,03)	0,667 (0,55-0,80)			

Примечание: $p_{1-к}$, $p_{2-к}$, p_{1-2} - попарные сравнения между группами, критерий Манна Уитни, пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p<0,017$.

Таблица 3

Морфометрическая характеристика внутренних структур макулы

Морфометрический показатель	Группа			$p_{1-к}$	$p_{2-к}$	p_{1-2}
	Первая (n=32)	Вторая (n=32)	Контроль (n=32)			
Средняя толщина 2-х внутренних слоев макулы, мкм Me (Q1-Q3)	76,6 (69,3-84,6)	61,5 (55,5-68,1)	82,2 (72,4-86,9)	0,04	<0,001	0,01
Средняя толщина 3-х внутренних слоев макулы, мкм Me (Q1-Q3)	89,4 (85,2-93,6)	69,9 (65,4-76,3)	96,4 (88,5-101,9)	0,05	<0,001	0,001

Примечание: $p_{1-к}$, $p_{2-к}$, p_{1-2} - попарные сравнения между группами, критерий Манна Уитни, пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p<0,017$.

тур макулы при прогрессирующем характере течения ЧАЗН сосудистого генеза (таблица 3).

Как видно из таблицы 3 по данным ОКТ-исследования было установлено, что в первой группе на уровне тенденции была снижена средняя толщина GСIP на 6,8 % и средняя толщина GСC на 7,3% соответственно по сравнению с группой контроля. Напротив, во второй группе отмечалось статистически значимое снижение средней толщины GСIP на 25,2% и средней толщины GСC на 28,2%, 7,3% соответственно по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

По данным ОКТ-исследования во второй группе по сравнению с первой группой, процессы гибели ганглиозных клеток и убыли средней толщины аксогональных структур в макулярной области были в 4 раза более выражены. Следовательно, у пациентов второй группы, отличающихся от первой группы существенно меньшей исходной толщиной пСНВС регистрировался объективный факт развития атрофических процессов в нейрональных структурах (слой ганглиозных клеток) макулярной области и, в дополнение к этому, в аксогональных структурах (фовеолярный слой нервных волокон сетчатки) макулярной области при прогрессировании заболевания зрительного нерва.

Ишемические повреждения внутренних слоев сетчатки в макуле носили последовательный ха-

рактер и у пациентов с прогрессирующим течением ЧАЗН сосудистого генеза была отмечена прямая ранговая корреляция по Спирмену между изменениями средней толщины пСНВС (меньше 75 мкм) и средней толщиной двух внутренних слоев макулы (GСIPL) ($r=0,78$; $p < 0,0001$) и средней толщиной трех внутренних слоев макулы (GСC) ($r=0,70$; $p < 0,0001$).

Сравнительная оценка количественных параметров ДЗН в двух группах с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза по сравнению с группой контроля отображена в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, в первой группе отмечалась тенденция к увеличению C/D Area и Cup Volume диска, а также тенденция к уменьшению Rim Area по сравнению с группой контроля. Напротив, во второй группе, была отмечена статистически значимая разница в уменьшении Rim Area ($p=0,008$) и ($p=0,013$), в увеличении Cup Volume диска ($p=0,005$) и ($p=0,011$), по сравнению с группой контроля и первой группой соответственно.

У пациентов с прогрессирующим течением ЧАЗН сосудистого генеза была отмечена прямая ранговая корреляция по Спирмену между изменением средней толщины пСНВС (меньше 75 мкм) и изменением площади нейроретинального поя-

Таблица 4

Морфометрическая характеристика параметров ДЗН

Морфометрический параметр	Группа			P _{1-к}	P _{2-к}	P ₁₋₂
	Первая (n=32)	Вторая (n=32)	Контроль (n=32)			
Площадь диска (Disc Area), мм ² , Me (Q1-Q3)	1,86 (1,32-2,41)	1,92 (1,4-2,5)	1,80 (1,4-2,3)			
Площадь нейроретинального пояска (Rim Area), мм ² , Me (Q1-Q3)	1,22 (1,1-1,4)	1,10 (0,9-1,2)	1,35 (1,2-1,5)	0,04	0,008	0,013
Среднее соотношение площади экскавации и площади диска (C/D Area) Me (Q1-Q3)	0,49 (0,41-0,54)	0,64 (0,46-0,82)	0,46 (0,34-0,57)			
Объем экскавации (Cup Volume) , мм ³ Me (Q1-Q3)	0,161 (0,10-0,22)	0,288 (0,19-0,38)	0,156 (0,11-0,20)	0,47	0,005	0,011

Примечание: p1-к, p2-к, p1-2 - попарные сравнения между группами, критерий Манна Уитни, пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p < 0,017$.

ска (Rim Area) ($r=0,82$; $p<0,0001$) и отрицательная ранговая корреляция по Спирмену между изменением средней толщины пСНВС (меньше 75 мкм) и изменением объема экскавации (Cup Volume) ДЗН ($r=0,64$; $p<0,0001$).

Сравнительная оценка нейрофизиологических показателей периферического отдела зрительного анализатора: порога электрической чувствительности сетчатки (пЭЧС) и электрической лабильности зрительного нерва (ЭЛЗН) в двух группах с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза по сравнению с группой контроля отображена в таблице 5.

Как видно из таблицы 5 в обеих группах у пациентов с прогрессирующей ЧАЗН сосудистого генеза отмечалось существенное снижение функциональной активности сетчатки и зрительного нерва. Если в первой группе регистрировалась тенденция к повышению показателя пЭЧС на 16,2% ($p=0,03$), то во второй группе отмечалось статистически значимое повышение данного показателя на 33,4% ($p=0,001$) относительно группы контроля. Также между обеими группами была отмечена достоверная разница в значении этого показателя ($p_{1-2}=0,007$). В обеих группах было отмечено существенное снижение показателя ЭЛЗН на 28% ($p<0,001$) в первой группе, и на 33% ($p<0,001$) во второй группе относительно группы контроля. Полученные данные электрофизиологических исследований являлись достаточно информативными и констатировали факт увеличения степени патологических процессов в сетчатке и зрительном нерве при снижении средней толщины пСНВС у пациентов с прогрессирующей ЧАЗН сосудистого генеза.

Заключение

1. Степень атрофических процессов головки зри-

тельного нерва напрямую связана со снижением кровотока в фазу систолы в глазничной артерии и в фазу диастолы в латеральных задних коротких цилиарных артериях у пациентов с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза.

2. Было установлено, что при выраженном снижении толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (свыше 25% от нормальных значений), может регистрироваться объективная картина развития выраженных атрофических процессов в макуле, включая слой ганглиозных клеток и фовеолярный слой нервных волокон сетчатки у пациентов с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза.
3. Было отмечено, что значительное снижение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (свыше 25% от нормальных значений) подтверждается изменением морфометрических параметров ДЗН – существенным уменьшением площади нейроретинального пояса и увеличением объема экскавации ДЗН у пациентов с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза.
4. Было определено существенное снижение функциональной активности сетчатки и зрительного нерва, в виде статистически значимого повышения порога электрической чувствительности сетчатки и снижения электрической лабильности зрительного нерва при условии значительного снижения толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (свыше 25% от нормальных значений) у пациентов с прогрессирующим характером течения ЧАЗН сосудистого генеза.

Таблица 5

Электрофизиологические (ЭФИ) показатели сетчатки и зрительного нерва

ЭФИ-показатель	Группа			$P_{1-к}$	$P_{2-к}$	P_{1-2}
	Первая (n=32)	Вторая (n=32)	Контроль (n=32)			
пЭЧС (мкА) Me (Q1-Q3)	95,6 (81,4-103,0)	109,8 (94-118)	82,3 (78,0-90,8)	0,03	0,001	0,007
ЭЛЗН (Гц) Me (Q1-Q3)	27,5 (25,2-29,6)	25,6 (23,9-27,4)	38,2 (32,9-40,9)	<0,001	<0,001	0,05

Примечание: $p_{1-к}$, $p_{2-к}$, p_{1-2} - попарные сравнения между группами, критерий Манна Уитни, пороговый уровень значимости с учетом поправки Бонферрони $p<0,017$.

5. Гемодинамические, морфофункциональные и нейрофизиологические параметры прогрессирования частичной атрофии зрительного нерва могут иметь клиническую востребованность для определения тактики ведения пациентов и оценки результатов медицинской реабилитации в отдаленные сроки наблюдения.

Литература

1. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетьева Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П. Офтальмология: национальное руководство. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 904 с.
2. Иойлева Е.Э. Спектральная оптическая когерентная томография в дифференциальной диагностике монокулярного оптического неврита демиелинизирующей и воспалительной этиологии// Ремедиум Приволжье. Консилиум. Офтальмология. - Май – июнь 2018. - № 4–5 (164) - С. 28.
3. Андрусякова Е.П., Сафоненко А.Ю., Иойлева Е.Э. Вопросы нейродегенерации и демиелинизации при рассеянном склерозе по данным оптической когерентной томографии// Практическая медицина. Современные вопросы офтальмологии. – 2018. - Том 16, № 4. – С. 149-152. DOI: 1032000/2072-1757-2018-16-4-149-152.
4. Lo C., Vuong L.N., Micieli J.A. Recent advances and future directions on the use of optical coherence tomography in neuro-ophthalmology// Taiwan J Ophthalmol. - 2021. - № 11(1). - P. 3-15. DOI: 10.4103/tjo.tjo_76_20.
5. Dotan G., Kesler A., Naftaliev E., Skarf B. Comparison of peripapillary retinal nerve fiber layer loss and visual outcome in fellow eyes following sequential bilateral non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy // Curr. Eye Res. – 2015. - № 40. – P. 632–637. DOI: 10.3109/02713683.2014.952829.
6. Курышева Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомы. Москва: АКЦИ-М, 2015. - 145 с.
7. García-Basterra I, García-Ben A, Ríus-Díaz F, González-Gómez A, Hedges T.R., Vuong L.N., García-Campos J.M. Prospective analysis of macular and optic disc changes after non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy// J Fr Ophthalmol. - 2020. - № 43(1). - P. 35-42. DOI: 10.1016/j.jfo.2019.03.034.
8. Bordas, M. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy - Case report / M. Bordas, B. Tabacaru, T.H. Stanca // Rom. J. Ophthalmol. – 2018. - Jul-Sep. – Vol. 62, № 3. – P.231-245. - PMID: 30505994; PMCID: PMC6256078. DOI:10.22336/rjo.2018.36.
9. Качан, Т.В. Оценка толщины хориоидеи по данным оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов с рассеянным склерозом/ Т.В. Качан, Л.Н. Марченко, А.А. Далидович [и др.] // Офтальмология. Восточная Европа. – 2018. - Том 8, № 2. – С. 157-160.
10. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia / A. Pechaur, L. Liu, S. Gao [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2015. - № 56. – P. 3287-3291. DOI: 10.1167/iovs.15-16655
11. Шурыгина И.П., Егиазарова А.Г. Способ оценки течения частичной атрофии зрительного нерва// Патент на изобретение RU 2695891 С1, 29.07.2019. Заявка № 2018139871 от 12.11.2018.

Контакты авторов:

Егиазарова А.Г.

e-mail: agata_karolina@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

УДК 612.12.331.1:616-056.52

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.93.10.008

© Коллектив авторов, 2023

Потехин Н.П.^{1,2}, Орлов Ф.А.^{1,2}, Хорошилов С.Е.¹, Еманова И.А.³, Иванов С.С.¹, Харланова А.В.¹
**ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГРЕССИОННОГО
АНАЛИЗА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С
АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

¹ ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н.Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия³ ГБУЗ МЗ «Городская поликлиника № 64 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

Аннотация. В условиях современного развития здравоохранения крайне важным является применение при сердечно-сосудистых заболеваниях не только стандартных диагностических методик с учетом высокой стоимости многих из них, но и поиск альтернативных возможностей диагностики, оценки риска развития возможных осложнений с применением математического метода и уменьшения расходов без потери качества обследования и выхода за рамки применяемых стандартов. Проведен сравнительный анализ клинико-инструментальных показателей у 340 человек с артериальной гипертензией, в т. ч. 161 пациент имел различную степень выраженности абдоминального ожирения. Осуществлен прогноз развития основных сердечно-сосудистых осложнений с применением регрессионного анализа. В ряде случаев применение математических методов прогнозирования при артериальной гипертензии является не только высокоинформативным и достоверным методом диагностики, но и экономически более выгодным по сравнению со стандартными подходами.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, диагностика, прогнозирование, регрессионный анализ.

Potekhin N.P.^{1,2}, Orlov F.A.^{1,2}, Khoroshilov S.E.¹, Emanova I.A.³, Ivanov S.S.¹, Kharlanova A.V.¹
**ECONOMIC ASPECTS OF THE USE OF REGRESSION ANALYSIS IN
HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY**

¹ N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of the Ministry of Defense of Russia² FSBEI of Higher Professional Education «Russian medical academy continuous professional formation», Moscow, Russia³ City polyclinic No. 64 Department of Health of Moscow, Moscow, Russia

Abstract. In the conditions of modern development of healthcare, it is extremely important to use not only standard diagnostic techniques for cardiovascular diseases, taking into account the high cost of many of them, but also to search for alternative diagnostic possibilities, assess the risk of possible complications using a mathematical method and reduce costs without losing the quality of the examination and going beyond the applicable standards. A comparative analysis of clinical and instrumental indicators was carried out in 340 people with arterial hypertension, including 161 patients with varying degrees of abdominal obesity. The prognosis of the development of major cardiovascular complications using regression analysis was carried out. In some cases, the use of mathematical forecasting methods for arterial hypertension is not only a highly informative and reliable diagnostic method, but also economically more profitable compared to standard approaches.

Keywords: arterial hypertension, abdominal obesity, diagnosis, prediction, regression analysis.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) характеризуются значительным социально-экономическим бременем, ложащимся как на систему здравоохранения, так и на экономику в целом [12–14], и рассматриваются как важный приоритет долгосрочного социально-экономического развития России [3, 4]. Ущерб от ССЗ может быть весьма значительным, т. к. это не только затраты на лечение, но и потери в экономике, связанные с инвалидностью, снижением производительности труда и преждевременной смертностью [3]. Например, гипертоническая болезнь (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются ведущими причинами инвалидности в Европе и, как следствие, 10% всех лет, прожитых в состоянии инвалидности. Экономический ущерб от ССЗ в РФ в 2019 г. соста-

вил 2,7 трлн рублей, что эквивалентно 3,2% ВВП страны в 2019 г. [6, 9], хотя еще в 2009 г. он составлял 1,1 трлн рублей (2,8% ВВП) [8].

Экономическая оценка диагностических исследований начинается с допущения того, что полученная информация является ценной только в том случае, если врачи учитывают её при коррекции тактики лечения, а изменение самой тактики лечения улучшает клинические исходы [15]. Эффективность диагностического метода определяется не только получаемой с помощью него информацией, но также косвенным влиянием на исходы заболевания. На практике выполнение исследования необходимо для получения независимой информации, помимо той, которая доступна из анамнеза, объективного обследования и применения более

простых и относительно дешёвых методов диагностики. Оценка диагностических методов путём анализа дополнительной информации с применением методов математического прогнозирования аналогична оценке методов лечения при указании на соответствующие альтернативы [6, 16]. Преимущество статистически более достоверного метода исследования определяется не только экономической перспективой, но и высокой точностью для принятия правильных клинических решений. Одновременные совместные клинические и экономические оценки ещё не проведены, однако эти разрозненные исследования свидетельствуют, что экономическая и клиническая оценки должны быть тесно связаны. Расходы можно вычислить без труда, но для определения их эффективности необходимо учесть дополнительные затраты [17].

Цель исследования. Оценить экономическую эффективность регрессионного анализа с построением уравнений прогнозирования развития возможных осложнений у больных ГБ с абдоминальным ожирением.

Материал и методы. Нами проведено исследование структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы путём инструментального и клиничко-лабораторного обследования 340 пациентов-мужчин. Больные пожилого и старческого возраста в исследование не включались. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 18 лет; отказ от обследования; врождённые и приобретённые пороки сердца в анамнезе; перенесённый миокардит в анамнезе; наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни лёгких с ограничением скорости воздушного пото-

ка выше 1-й степени (GOLD-1) или наличие бронхиальной астмы; сопутствующие хронические заболевания мочеполовой и пищеварительной систем в стадии обострения; хроническая болезнь почек выше 1-й стадии; перенесённое острое нарушение мозгового кровообращения или тромбоэмболия лёгочной артерии в анамнезе; обострение хронической инфекции на момент обследования или острое инфекционное заболевание; пациенты с аритмическим синдромом, атриовентрикулярной блокадой выше 1-й степени; больные с тяжёлыми поражениями периферических артерий с синдромом перемежающейся хромоты (синдром Лериша); пациенты со злокачественными образованиями любой локализации; больные с циррозом печени, алкоголизмом, наркоманией, психическими заболеваниями; недееспособные больные.

У всех больных диагностирована ГБ II стадии. Формулировка диагноза ГБ и исключение симптоматического характера АГ выполнялись на основании клинических рекомендаций Международного общества по артериальной гипертензии (2020) [2].

Все обследованные лица распределены в 2 группы. В первую группу вошли 179 больных с ГБ II стадии и нормальной массой тела. Вторая группа – 161 пациент с ГБ II стадии, окружностью талии (ОТ) более 94 см и средними значениями ИМТ $37,0 \pm 4,2$. При поступлении в стационар степень АГ у больных в обеих группах соответствовала АГ-2. Все обследованные лица были сопоставимы по возрасту и длительности течения АГ. В качестве контрольной группы были обследованы 20 здоровых лиц, без патологии со стороны ССС и нормальными показателями ИМТ (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с ГБ, больных с ГБ и сопутствующим АО и здоровых лиц

Показатель	Больные ГБ, n=179	Больные ГБ с АО, n=161	Здоровые, n=20
Средний возраст, лет	48,9±	49,5±	48,4±
Длительность АГ, лет	8,2±	8,0±	-
Наследственность по АГ, число случаев	98 (54,7%)	84 (52,1%)	5 (25,0%)
Наследственность по АО, число случаев	32 (17,8%)	102 (63,3%)*	3 (15,0%)
ИМТ	24,4±2,2	37,0±2,4*	25,0±3,1
Окружность талии, см	93±3,4	120,4±2,8*	90±3,1
Табачокурение	65 (36,3%)	62 (38,5%)	7 (35,0%)

Примечание. *Различия между больными ГБ и больными ГБ с АО значимы, $p < 0,05$.

Средний возраст пациентов первой группы (ГБ) составил $48,9 \pm 1,6$ года, средняя продолжительность артериальной гипертензии – $8,2 \pm 1,7$ года, ИМТ не превышал нормальные показатели. Отмечена отягощенная наследственность по АГ.

Средний возраст пациентов второй группы (ГБ с АО) составил $49,5 \pm 1,7$ года, ИМТ находился в пределах $37,0 \pm 2,4$, что соответствовало 2 степени ожирения. Отмечена отягощенная наследственность по абдоминальному ожирению и гипертонической болезни.

ОТ была больше во второй группе (ГБ с АО) – $120,4 \pm 2,8$ см. В первой группе (ГБ) доля курящих составила 36,3%, во второй (ГБ с АО) – 38,5%.

В табл. 2 представлено распределение пациентов второй группы в зависимости от степени выраженности ожирения и окружности талии.

Как видно из табл. 2, во второй группе (ГБ с АО) преобладали пациенты с ожирением 2 степени – 73,8%, средним значением окружности талии $120,4 \pm 4,8$ см. ИМТ соответствовал степеням ожирения пациентов.

Диагноз ИБС был исключен на основании результатов коронароангиографии у 43 пациентов первой и второй групп с признаками ишемических изменений по данным ХМ, ЭКГ и ВЭМ.

Обследование пациентов проводилось на основании приказа Минздрава России от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением (коды по МКБ-10: I10–I13; I15)» [14].

В структуру обследования входили данные анамнеза и объективного статуса, биохимические исследования крови и инструментальные исследования пациентов (ЭКГ покоя, исследование сосудов глазного дна, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ, ВЭМ, суточное мониторирование артериального давления). Всем пациентам систематически измерялось АД.

Электрокардиография в 12 отведениях проводилась всем пациентам на аппарате Cardiovit AT-102 Schiller (Швейцария) в горизонтальном положении при поступлении в стационар. Оценивались признаки Соколова–Лайона (S в V1+R в V5 или V6) >35 мм), Корнельский вольтажный индекс (>28 мм для мужчин) и эктопическая активность.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выполнялось всем больным в течение 24 ч на аппарате «Медиком» ИН-33М. Регистрация ЭКГ осуществлялась в отведениях I, II, III, AVR, AVF, AVL, V1–V6. Во время обследования больной заполнял соответствующий дневник, где отмечались его субъективные ощущения и жалобы. Результаты данных дневника сопоставлялись с показателями ХМ ЭКГ. Горизонтальная или нисходящая депрессия сегмента ST на 0,1 мВ и более от точки j, которая не изменяла свой уровень через 0,08 с., а также подъем сегмента ST в точке j на 0,15 мВ и более – относились к изменениям ишемического характера.

Оценивались количественные и качественные характеристики аритмического синдрома. Классификация Lown и Wolf (1971) использовалась для оценки желудочковой экстрасистолии.

Эхокардиография проводилась по общепринятой методике. Использовались формулы с алгоритмом Simpson для определения объемных показателей. Величина массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле:

$$\text{ММЛЖ}$$

$$\text{Индекс ММЛЖ} = \frac{\text{ММЛЖ}}{S}$$

где: S – площадь поверхности тела, равная $0,0001 \times 71,84 \times \text{масса тела, кг}^{0,425} \times \text{рост, см}^{0,725}$.

Нормой индекса ММЛЖ для мужчин считается значение ≤ 115 г/м².

Вычисление индекса ММЛЖ с учетом размеров тела помогло обнаружить гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) у обследованных. Значения относительной толщины стенки ЛЖ (ОТСЛЖ) или соотношения толщины

Таблица 2

Распределение больных ГБ с АО в зависимости от выраженности ожирения и ОТ

Показатель	ГБ+АО, n=161	ОТ, см	ИМТ
1 степень	14,8% (n=24)	$105,9 \pm 4,5$	$32 \pm 2,1$
2 степень	73,8% (n=119)	$120,4 \pm 4,8$	$37 \pm 4,2$
3 степень	11,5% (n=18)	$128,7 \pm 4,7$	$41 \pm 1,9$

ны стенки к радиусу говорили о характере модели ЛЖ (концентрическая или эксцентрическая гипертрофия, концентрическое ремоделирование). За норму принимали значение ОТСЛЖ менее 0,42 см. Концентрическая ГЛЖ наблюдалась при ММЛЖ >115 г/м² и ОТСЛЖ >0,42 см, эксцентрическая – при ММЛЖ >115 г/м² и ОТСЛЖ <0,42 см, концентрическое ремоделирование диагностировалось при ММЛЖ <115 г/м² и ОТСЛЖ >0,42 см.

У пациентов с абдоминальным ожирением для соотношения МЛЖ с размерами тела и с целью исключения гиподиагностики ГЛЖ при расчете МЛЖ учитывалась поправка на рост, возведенная в степень 1,7.

Всем больным выполнена велоэргометрия на велоэргометре «Schiller 910» (Швейцария). Исследование выполнялось в рамках стандартного протокола Брюса. Нагрузочная проба проводилась с возрастающей мощностью нагрузки. Исследование прекращалось при наличии ишемических изменений на ЭКГ или достижении субмаксимальной ЧСС.

Суточный мониторинг АД. Исследование выполнялось с помощью прибора Валента по общепринятой методике. После проведения исследования результаты были перенесены на ЭВМ и проанализированы. Оценивали следующие показатели: наибольшее САД и ДАД (мм рт. ст.) в дневные и ночные часы, наименьшее САД и ДАД (мм рт. ст.) в дневные и ночные часы. Определялась категория пациентов (dipper, non-dipper и т. д.), а также анализировался суточный индекс по результатам полученных данных.

Коронароангиография. Исследование является наиболее точным визуализационным методом в диагностике ИБС. Исследование проводилось пациентам с помощью лучевого артериального доступа по общепринятой методике. Осложнений после выполненного исследования не было.

Согласно рекомендациям Международного общества по артериальной гипертензии (2020), пациентам с ГБ для выявления гипертонической ретинопатии проводилась офтальмоскопия с оценкой состояния глазного дна.

Биохимические исследования. Исследования проводились на аппарате «Siemens Advia 1800» (Германия).

Исследование гормонов плазмы крови. Такие показатели, как ангиотензин-1 и альдостерон, определялись с помощью иммуноферментного метода. Иммунохемилюминесцентный метод использо-

вался для определения адренокортикотропного гормона, кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина. Забор крови проводили натощак утром из кубитальной вены в горизонтальном положении пациента.

Ангиотензин-1. Определение активности ангиотензина-1 плазмы крови выполнялось с помощью стандартных наборов фирмы «BCM Diagnostics» (Германия) путем генерации ангиотензина-1 в плазме в процессе инкубации ее при температуре 37 оС в течение 1,5 ч с последующим сравнением с моноклональными антителами животных, мечеными радиоактивным йодом-125. В норме уровень ангиотензина-1 составляет 0,2–2,8 нг/мл/ч.

Альдостерон. Уровень альдостерона оценивался с использованием наборов фирмы «Diagnostics Biochem Canada» (Канада). Нормой считали уровень альдостерона плазмы крови 1,5–15 нг/дл.

Кортизол. Анализ уровня кортизола выполнялся методом прямого определения его концентрации в крови больного с помощью набора «Кортизол-ИФА-Бест» (Россия). За норму принимали содержание кортизола плазмы крови 5–22,2 мкг/дл.

Тиреотропный гормон. Значения тиреотропного гормона определяли с помощью реагента «Access TSH (3 rd IS)». За норму содержания ТТГ плазмы крови принимались 0,2–3,5 мкг/мл.

Трийодтиронин и тироксин. Данный анализ был выполнен при помощи набора реагентов «Access Total T3» и «Access Free T4». За норму содержания общего Т4 и Т3 плазмы крови считали 90–170 нг/дл и 5–13,5 мкг/дл соответственно.

Адренокортикотропный гормон. Измерение активности АКТГ выполнялось реактивами «Biomerica», Биохиммак (Россия). За норму принимали значение АКТГ плазмы крови 0–111 пг/мл.

Полученные результаты анализировались с помощью программы Statistica 10.0. Значения представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка среднего значения.

Результаты. С использованием программ регрессионного анализа была предпринята попытка прогнозирования основных сердечно-сосудистых осложнений у больных с АГ и АО. Регрессия говорит о зависимости среднего показателя одного случайного значения от другого. Регрессионный анализ представляет собой математическую статистику, которая может быть использована для объединения регрессионных зависимостей [16]. Данный математический анализ учитывает био-

логические, физические предпосылки, и качество полученной модели рассматривается по значению остаточных отклонений.

С помощью регрессионного анализа были получены следующие уравнения:

$$Y = A_0 \times (A_1 \times X_1 + A_i \times X_i + \dots),$$

где: Y – прогнозируемый признак; A_0 – постоянный член уравнения; A – весовой коэффициент для включенного в уравнение признака; X – количественное значение данного признака.

С помощью регрессионных уравнений можно обнаружить точное значение прогнозируемого признака (в нашем случае – количество желудочковых экстрасистол в сутки).

Дискриминантные уравнения могут говорить о наличии или отсутствии признака по значению константы (оценить прогноз развития безболевого ишемии миокарда при мониторинговании ЭКГ по Холтеру или ВЭМ).

Признаки (X), вошедшие в уравнение прогнозирования с положительным знаком, можно характеризовать прямой зависимостью от величины прогнозируемого признака. В нашем случае, чем больше показатель ММЛЖ или возраст пациента у больных ГБ, тем больше ожидаемое количество желудочковых экстрасистол по данным суточного

мониторирования ЭКГ. Признаки, которые вошли в уравнение с отрицательным знаком, демонстрируют обратную зависимость (чем меньше систолический объем и фракция выброса у пациентов с ГБ и сопутствующим АО, тем больше прогнозируемое число желудочковых экстрасистол).

После получения показателей, необходимых для прогнозирования абсолютного числа желудочковых или суправентрикулярных экстрасистол или наличия/отсутствия ишемии миокарда, учитывая высокую расчетную достоверность уравнений прогнозирования, нами был выполнен экономический анализ целесообразности этой работы. Для этого использованы современные тарифы, используемые в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко Минобороны по системам оказания медицинской помощи в рамках платных медицинских услуг и добровольного медицинского страхования (ДМС) и в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) [1, 5, 11] – табл. 3, 4. Для оценки экономической эффективности проведено сравнение стоимости показателей, вошедших в уравнение прогнозирования, со стоимостью по тем же тарифам эталонного исследования – суточного мониторингования ЭКГ по Холтеру в 6 отведениях.

Таблица 3

Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках территориальной программы ОМС на 2021 год (приложение № 6 к тарифному соглашению от 12.01.2021 г.)

Исследование	Стоимость услуги, рублей
Лаборатория биохимических исследований	
Определение одного биохимического показателя в крови с выдачей результата в количественном виде с определенной размерностью	54,14
Лаборатория радиоиммунохимических исследований	
Исследование уровня ренина ангиотензина	172,72
Исследование уровня альдостерона, кортизола	229,78
Исследование уровня тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина	165,29
Центр функциональной диагностики	
ЭКГ (в 12 отведениях) одноканальным неавтоматизированным электрокардиографом	90,55
Велоэргометрия при педалировании без периодов отдыха	509,62
Холтеровское мониторирование ЭКГ в 6 отведениях при длительности мониторирования свыше 24 ч	741,40
Длительное мониторирование артериального давления свободно передвигающегося человека	411,69
Эхокардиография (в комплексе В- и М-режимах)	341,43

Таблица 4

Выписка из действующего с 15 декабря 2020 г. прейскураанта платных медицинских услуг, предоставляемых физическим и юридическим лицам в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н.Бурденко, утвержденного приказом начальника госпиталя от 12.10.2020 г. № 306

Исследование	Стоимость, рублей
<i>Лаборатория биохимических исследований</i>	
Креатинин крови	240
Мочевина крови	240
Калий крови	240
Натрий крови	240
Холестерин крови	240
Липопротеиды высокой плотности	290
Липопротеиды очень низкой плотности	290
Липопротеиды низкой плотности	290
Триглицериды крови	250
<i>Лаборатория радиоиммунохимических исследований</i>	
Определение кортизола	500
Определение трийодтиронина (Т-3)	500
Определение тиреотропного гормона (ТТГ)	500
Определение адренокортикотропного гормона (АКТГ)	840
Определение альдостерона	600
Определение ренина (ангиотензин)	1000
Определение тироксина (Т-4 свободный)	500
<i>Центр функциональной диагностики</i>	
Регистрация электрокардиограммы	300
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	750
Электрокардиография с физической нагрузкой в виде 20 приседаний	1250
Велоэргометрия	4500
Холтеровское мониторирование электрокардиографических данных в 6 отведениях (24 ч)	6000
Суточное мониторирование артериального давления	3650
Эхокардиография (трансторакальная)	4000

Таблица 5

Выписка из тарифов себестоимости исследований, утвержденных приказом начальника ГВКГ им. Н.Н.Бурденко от 13.03.2019 г. № 64

Исследование	Себестоимость услуги, рублей
<i>Лаборатория биохимических исследований</i>	
Креатинин крови	165,59
Мочевина крови	171,27
Калий крови	141,08
Натрий крови	132,45
Холестерин крови	165,44
Липопротеиды высокой плотности	233,54
Липопротеиды очень низкой плотности	200,69
Липопротеиды низкой плотности	197,56
Триглицериды крови	239,41
<i>Лаборатория радиоиммунохимических исследований</i>	
Определение кортизола	457,35
Определение трийодтиронина (Т-3)	443,24
Определение тиреотропного гормона (ТТГ)	440,98
Определение адренокортикотропного гормона (АКТГ)	535,78
Определение альдостерона	275,85
Определение ренина (ангиотензин)	291,25
Определение FT-4 (Т-4 свободный)	427,48
<i>Центр функциональной диагностики</i>	
Регистрация электрокардиограммы	293,2
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	731,96
Велоэргометрия	4352,33
Холтеровское мониторирование электрокардиографических данных в 3 отведениях (24 ч)	5903,48
Суточное мониторирование артериального давления	3617,32
Эхокардиография (трансторакальная)	3860,36

Проведено сравнение стоимости показателей, вошедших в уравнения прогнозирования числа желудочковых экстрасистол, и вероятности развития бессимптомной ишемии миокарда в обеих группах, исходя из себестоимости исследований (табл. 5). Себестоимость исследований получена нами из приказа начальника ГВКГ им. Н.Н.Бурденко Минобороны России от 13.03.2019 г. № 64 «Об утверждении Положения по расчету стоимости медицинских услуг в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко».

Показатели, необходимые для математического прогнозирования количества желудочковых экстрасистол при ГБ, обозначены в табл. 6. Для расчета количества желудочковых экстрасистол за сутки с вероятностью прогнозирования 75% необходимо выполнить электрокардиографию, эхокардиографию с оценкой основных показателей, ввести основные биохимические и гормональные показатели крови, рассчитать ИМТ пациента.

Расчет экономической составляющей данного уравнения выполнен нами путем сложения цен всех показателей, входящих в его состав. Сумма составила 934,5 рубля по ОМС, 5340 рублей по системе платных медицинских услуг и 5493,18 рубля по себестоимости. В сравнении с ценой эталонного исследования (мониторирование ЭКГ по Холтеру в

течение 24 ч в 3 отведениях (741,4 рубля по ОМС, 6000 рублей по ДМС и 5903,48 рубля по себестоимости) получилось, что по ОМС расчет прогнозируемого признака не имел экономической эффективности, по системе ДМС экономическая эффективность составила 660 рублей с каждого пациента, по себестоимости – 410,48 рубля.

Количество желудочковых экстрасистол у больных ГБ с АО можно определить с помощью значений из табл. 7. Уравнение для прогнозирования желудочковой экстрасистолии у пациентов ГБ с АО включает 8 признаков.

При расчете экономической эффективности сумма денежных средств, затраченных на выполнение уравнения прогнозирования данного показателя по системе ОМС, составила 881,1 рубля, по системе ДМС – 6140 рублей, по себестоимости – 4025,8 рубля. Можно видеть, что в сравнении с ценой эталонного исследования при математическом прогнозировании числа желудочковых экстрасистол у больных ГБ с АО экономическая эффективность, исходя из себестоимости исследования, составила 1877,68 рубля. При оплате стоимости лечения по системам ОМС и ДМС экономической эффективности не отмечено.

Показатели уравнения дискриминантной регрессии для прогноза развития безболевой ишемии миокарда у пациентов первой группы (ГБ) представлены в табл. 8.

Таблица 6

Показатели для прогнозирования числа желудочковых экстрасистол у пациентов с ГБ

Признак (X), единицы измерения	Весовой коэффициент (A)	F-критерий Фишера	Ранг признака
1. Тиреотропный гормон, мке/мл	-52,4	5,10	3
2. Интервал QT, мс	+3044,4	6,33	2
3. ММЛЖ, г	+0,39	2,01	7
4. Калий, ммоль/лг	-268,8	4,38	4
5. Индекс массы тела	+23,3	2,21	6
6. ДТЗСЛЖ, см	+197,5	26,3	1
7. Альдостерон, нг/мл	+8,24	2,81	5
8. ДТМЖП, см	+583,9	2,0	8
9. КДО, мл	+3,46	1,83	9
10. Холестерин	+24,8	1,67	10
Константа (A ₀)	2,2		
R ¹	0,783		
R ²	0,612		

Примечания: R¹ – коэффициент множественной корреляции (сумма парциальной корреляции каждого признака, входящего в уравнение); R² – коэффициент детерминации, который может отражать соответствие уравнения с линейной зависимостью.

Таблица 7

Показатели, для прогнозирования числа желудочковых экстрасистол у пациентов ГБ с АО

Признак (X_i), кодировка	Весовой коэффициент (A_i)	F-критерий	Ранг признака
1. ММЛЖ, г	+0,14	5,62	6
2. Холестерин, ммоль/л	+2,68	7,81	3
3. Альдостерон, нг/дл	+0,727	3,23	7
4. Кортизол, мкг/дл	+0,516	6,01	5
5. АД систолическое, мм рт. ст.	+0,288	7,9	2
6. Комплекс QRS, мс	+96,1	8,8	1
7. Минутный объем, мл/мин	+2,62	2,05	8
8. Тиреотропный гормон, мке/мл	-1,15	6,94	4
9. Константа (A_0)	-52,6		
R^1	0,533		
R^2	0,284		

Таблица 8

Показатели для прогнозирования развития безболевого ишемии миокарда у пациентов первой группы (ГБ)

Признак (X_i), единицы измерения	Весовой коэффициент (A_i)	F-критерий Фишера	Ранг признака
1. Альдостерон, нг/дл	+0,2247	5,74	2
2. ДТ ЗСЛЖ, см	+2,0	5,45	3
3. Индекс массы тела	+0,3	2,1	13
4. Тиреотропный гормон, пг/мл	+0,73	4,48	4
5. Признаки гипертрофии левого желудочка при ЭКГ (0 – нет; 1 – есть)	+3,7	2,57	11
6. Креатинин, ммоль/л	+0,058	2,49	12
7. Холестерин, ммоль/л	+0,625	6,38	1
8. Калий, моль/л	-3,1	3,16	7
9. Правое предсердие, см	-3,3	2,95	8
10. Возраст, лет	+0,122	2,78	9
11. КСО, мл	0,111	3,72	6
12. ФВ, %	0,154	2,63	10
13. АД систолическое, мм рт. ст.	+0,109	4,45	5
Константа (A_0)	$\geq 14,6$		

При расчете вероятности развития безболевого ишемии миокарда в случае, если показатель уравнения $Y = A_0 (A_i \times X_i + \dots + A_n \times X_n) \leq 14,6$, то в таком случае прогноз развития бессимптомной ишемии миокарда низкий. При $Y > 14,6$, прогнозируется развитие безболевого ишемии миокарда с высокой степенью вероятности.

Объем денежных средств, затраченных на оплату показателей, необходимых для включения в это уравнение составил 982,2 рубля по системы ОМС, 6120 рублей – по системе ДМС и 5386 рублей – при расчете себестоимости исследований.

В развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с АО немаловажную роль играют био-

химические и гормональные показатели. Это отражено в уравнении прогнозирования возможности развития ишемии миокарда. Из табл. 9 можно видеть, что уровень холестерина плазмы крови, содержание альдостерона, систолическая толщина задней стенки левого желудочка находятся на первом месте. Необходимо отметить роль альдостерона в становлении ишемии миокарда у данных больных, а также ИМТ и конечного диастолического размера левого желудочка. У больных ГБ с АО наблюдалось частое обнаружение признаков БИМ – 33 пациента (20,5%). Всем пациентам с подобными изменениями на ЭКГ была проведена коронароангиография, при которой гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий обнаружены не были. Случаи выявления безболевой ишемии миокарда ГБ с интактными коронарными артериями подтверждаются и литературными данными [13, 14].

С учетом выполнения условия $Y=A_0 (A_1 \times X_1 + \dots + A_n \times X_n) \leq 477,0$ вероятность развития признаков безболевой ишемии миокарда низкая. При условии, когда $Y > 477,0$, вероятность развития безболевой ишемии миокарда высокая. Общая точность прогнозирования составила в данном случае 96,1%.

Объем денежных средств, затраченных на оплату показателей, необходимых для прогнозирования развития ишемических критериев миокарда у больных ГБ с АО, составил 996,74 рубля по системе ОМС, 6380 рублей – по системе ДМС и 5184,2 рубля – по себестоимости.

Суммарные результаты оценки экономической эффективности методом регрессионного анализа у

обследованных лиц по системе ОМС и ДМС, а также исходя из себестоимости исследований, приведены в табл. 10–12.

В табл. 10 показано, что фактическая стоимость проведения суточного мониторинга ЭКГ по системе ОМС (741,4 рубля) у больных ГБ было на 193,1 рубля меньше стоимости исследований, входящих в уравнение прогнозирования числа ЖЭ в сутки. У больных ГБ с АО этот же показатель также был на 139,7 рубля меньше. При прогнозировании вероятности развития безболевой ишемии миокарда стоимость суточного мониторинга была на 247,8 рубля меньше у больных с ГБ и на 255,34 рубля меньше у больных ГБ с АО.

Можно сделать предварительное заключение о том, что у больных с ГБ, лечение которых оплачивается по системе ОМС, прямой экономической эффективности от проведения регрессионного анализа не получено. В табл. 11 представлены расчетные показатели экономической эффективности проведения регрессионного анализа по системе ДМС.

В табл. 11 показано, что фактическая стоимость проведения суточного мониторинга ЭКГ по системе ДМС (6000 рублей) у больных ГБ было на 660 рублей больше стоимости проведения исследований, входящих в уравнение прогнозирования. У больных ГБ с АО этот же показатель был на 140 рублей меньше. При изучении экономической эффективности прогнозирования безболевой ишемии миокарда у больных с ГБ фактическая стоимость проведения суточного мониторинга ЭКГ была на 120 рублей меньше и на 380 рублей

Таблица 9

Показатели, для прогнозирования безболевой ишемии миокарда у больных ГБ с АО

Признак (X_i), кодировка	Весовой коэффициент (A_i)	F-критерий	Ранг признака
1. Индекс массы тела	+0,019	3,6	7
2. Натрий, ммоль/л	-0,024	2,2	9
3. Ангиотензин	+0,094	8,7	2
4. Комплекс QRS, мс	-3,38	5,6	4
5. Креатинин, ммоль/л	-0,0017	3,9	6
6. Холестерин, ммоль/л	+0,043	12,7	1
7. Диастолическая толщина ЗСЛЖ, см	+0,0082	7,9	3
8. Альдостерон	+0,013	5,2	5
9. Конечный диастолический размер ЛЖ, см	-0,134	2,8	8
Константа (A_0)	202,0		
R^1	0,408		
R^2	0,1664		

меньше у больных ГБ с АО. Таким образом, при оценке экономической эффективности уравнений при оплате по системы ДМС только в случае прогнозирования числа желудочковых экстрасистол в сутки у больных с ГБ можно видеть положительный баланс.

Далее нами были изучены показатели себестоимости для госпиталя проводимых исследований, необходимых для включения в уравнения прогнозирования (табл. 12).

Из табл. 12 можно видеть, что расчет себестоимости исследований, входящих в уравнения прогнозирования, показал положительный баланс на 410 рублей у больных с ГБ и на 1877 рублей – у больных с ГБ и АО при прогнозировании числа желудочковых экстрасистол в сутки и отразил высокую экономическую эффективность при расчете

вероятности развития безболевого ишемии миокарда в обеих группах (на 517,48 и на 719,28 рубля соответственно).

При оценке качества оказания медицинской помощи пациентам обеих групп в стационаре мы руководствовались критериями, изложенными в приказе Минздрава РФ от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», в разделе болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (табл. 13) [7].

При этом нами отмечено, что большинство наиболее дорогостоящих показателей уже включены в критерии оценки качества и являются обязательными к выполнению у данной категории пациентов.

Таблица 10

Результаты оценки экономической эффективности регрессионного анализа
у обследованных по системе ОМС

Прогнозируемый показатель	Стоимость, рублей/разница со стоимостью эталонного исследования	
	ГБ	ГБ с АО
Число желудочковых экстрасистол в сутки	934,5 руб./-193,1 руб.	881,0 руб./-139,7 руб.
Вероятность развития безболевого ишемии миокарда	989,2 руб./-247,8 руб.	996,74 руб./-255,34 руб.

Таблица 11

Результаты оценки экономической эффективности регрессионного анализа
у обследованных по системе ДМС

Прогнозируемый показатель	Стоимость, рублей/разница со стоимостью эталонного исследования	
	ГБ	ГБ с АО
Число желудочковых экстрасистол в сутки	5340 руб./+660 руб.	6140 руб./-140 руб.
Вероятность развития безболевого ишемии миокарда	6120 руб./-120 руб.	6380 руб./-380 руб.

Таблица 12

Результаты оценки экономической эффективности регрессионного анализа
у обследованных лиц по себестоимости исследований

Прогнозируемый показатель	Стоимость, рублей/разница со стоимостью эталонного исследования	
	ГБ	ГБ с АО
Число желудочковых экстрасистол в сутки	5493,18руб./+410,3 руб.	4025,8 руб./+1877,68 руб.
Вероятность развития безболевого ишемии миокарда	5386,0 руб./+517,48 руб.	5184,2 руб./+719,28 руб.

Таблица 13

Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением

№ критерия	Критерии качества	Оценка выполнения
1	выполнен осмотр врачом-терапевтом или врачом-кардиологом не позднее 10 мин с момента поступления в стационар (при гипертоническом кризе)	да/нет
2	выполнено электрокардиографическое исследование не позднее 15 мин с момента поступления в стационар (при гипертоническом кризе)	да/нет
3	проведена терапия антигипертензивными лекарственными препаратами внутривенно не позднее 15 мин с момента поступления в стационар (при гипертоническом кризе и при отсутствии медицинских противопоказаний)	да/нет
4	выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	да/нет
5	выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, глюкоза, креатинкиназа)	да/нет
6	выполнен анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	да/нет
7	выполнен общий (клинический) анализ мочи	
8	выполнено исследование функции нефронов по клиренсу креатинина	
9	выполнено суточное мониторирование артериального давления	да/нет
10	выполнена эхокардиография	да/нет
11	выполнено ультразвуковое исследование почек и надпочечников	да/нет
12	проведена консультация врача-офтальмолога	да/нет
13	проведена антигипертензивная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II, и/или блокаторами кальциевых каналов, и/или бета-адреноблокаторами, и/или диуретиками	да/нет

Примечание. Критерии 2, 5, 6, 9, 10 (выделены) включены в обязательный перечень обследования больных с артериальной гипертензией.

Суммарная стоимость мероприятий по критериям 2, 5, 6, 9, 10, включенным в обязательный перечень обследования больных с АГ, составляет 612,13 руб. по ОМС, 6070 руб. – по ДМС и 5506 руб. – по себестоимости.

Заключение. Таким образом, можно заключить, что экономическая эффективность проведения регрессионного анализа напрямую оправдана только в случае прогнозирования числа желудочковых экстрасистол у больных ГБ, оплачивающихся по системе ДМС и себестоимости, при расчете этого же показателя у больных ГБ с АО по себестоимости, а также при расчете вероятности развития безболезненной ишемии миокарда у больных ГБ и ГБ с АО по себестоимости.

Однако учитывая высокую степень достоверности получаемых при поведении регрессионного анализа данных (95–98%), а также то, что большинство наиболее дорогостоящих показателей, вошедших в уравнения прогнозирования, входят в перечень необходимых исследований при первичном обращении больного с АГ (согласно приказу Минздрава России от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи», целесообразность проведения регрессионного анализа можно рассматривать не только как оправданную в ряде случаев, указанных нами ранее, но и рекомендовать повсеместно для применения у данной категории пациентов в связи с высокой информативностью. Если учитывать необходимость проведения исследований, входящих в состав урав-

нений прогнозирования, в любом случае при первичном обращении пациента с АГ за медицинской помощью, то экономическая эффективность проведения регрессионного анализа полностью оправдывает себя при прогнозировании любого показателя и при любом варианте оплаты медицинской помощи.

Литература

1. Выписка из преискуранта платных медицинских услуг, предоставляемых физическим и юридическим лицам в федеральном государственном бюджетном учреждении «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, действующего с 15 декабря 2020 года, утвержденного приказом начальника Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н.Бурденко 12 октября 2020 года № 306.
2. Демографический ежегодник России. 2020: Стат. сб. – М.: Росстат, 2020. Источник: <https://meduniver.com/Medical/cardiologia/1324.html> MedUniver
3. Концевая А.В., Драпкина О.М., Баланова Ю.А. и др. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // Рацион. фармако-тер. в кардиол. – 2018. – Т. 14, № 2. – С. 156–166. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166
4. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскул. тер. и профил. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 4–9].
5. Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-8080, ФФОМС № 13572/26-2 от 21.11.2017 г. «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_283654/ (Проверено: 14.06.2021).
6. Постановление Правительства РФ от 19.12.2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_191018/ (Проверено: 08.06.2021).
7. Приказ Минздрава РФ от 10.05.2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением (коды по МКБ-10: I10–I13; I15)».
8. Приказ Минэкономразвития РФ, Минздравсоцразвития РФ, Минфина РФ и Федеральной службы государственной статистики от 10 апреля 2012 г. № 192/323н/45н/113 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения». http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_129302/ (Проверено: 16.06.2021).
9. Российская база данных по рождаемости и смертности (РосБРИС). http://demogr.nes.ru/ru/demogr_indicat/data_description (Проверено: 16.06.2021).
10. Сайгитов Р.Т., Чулок А.А. Сердечно-сосудистые заболевания в контексте социально-экономических приоритетов долгосрочного развития России // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2015. – Т. 70, № 3. – С. 286–299. DOI:10.15690/vramn.v70i3.13243
11. Тарифы на оплату медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы ОМС, применяемые в том числе для осуществления горизонтальных расчетов (за исключением профиля «стоматология») на 2021 год. Приложение № 6 к Тарифному соглашению на 2021 год от 12 января 2021 г.
12. Abegunde D.O., Mathers C.D., Adam T. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries // Lancet. – 2007. Vol. 370 (9603). – P. 1929–1938. DOI:10.1016/S0140-6736(07)61696-1
13. Arah O.A., Westert G.P., Delnoij D.M. et al. Health system outcomes and determinants amenable to public health in industrialized countries: A pooled, cross-sectional time series analysis // BMC Public Health. – 2005. – N 5 (81). P. 1–10. DOI:10.1186/1471-2458-5-81
14. Centre for Economics and Business Research. The economic cost of cardiovascular disease from 2014/2020 in six European economies. – London: CERB, 2014.
15. Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A. et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, N 13. – P. 1610–1619. DOI:10.1093/eurheartj/ehi733
16. Luengo-Fernandez R., Leal J., Gray A. et al. Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom // Heart. – 2006. – Vol. 92, N 10. – P. 1384–1389. DOI: 10.1136/hrt.2005.072173
17. WHO. Mortality Database 2019. Available at: http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/. Checked by Jan 10, 2021.

Контакты авторов:

Орлов Ф.А.

e-mail: esculap1@rambler.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Профилактическая медицина

Preventive medicine

УДК 35:355-721

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.70.25.009

© Коллектив авторов, 2023

Есипов А.В.¹, Абушинов В.В.², Алехнович А.В.¹

РЕАЛИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ РАЗВИТИЯ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ НА ПРИМЕРЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ВОЕННОГО ГОСПИТАЛЯ

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А.Вишневого» Минобороны России, Красногорск, Московская область, Россия² Филиал №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий имени А.А. Вишневого» МО РФ

Аннотация. Рассмотрен подход к реализации корпоративной стратегии развития центрального военного госпиталя с участием большинства сотрудников организации. Основная форма изменений – переход на процессно-ориентированное управление, разработка и реализация новых видов деятельности (научно-исследовательской и образовательной), а также проектов улучшения старых и проектирования новых рабочих процессов медицинской деятельности. При этом одна из основных проблем – управление изменениями, создание процессов развития и механизмов совершенствования и их согласование со стратегическими целями и задачами госпиталя. В качестве основных инструментов предложены методика непрерывного совершенствования и реинжиниринг процессов.

Ключевые слова: процессный подход к управлению, рабочие процессы госпиталя, процесс развития, управление изменениями, непрерывное совершенствование, реинжиниринг.

Esipov A.V.¹, Abushinov V.V.², Alekhnovich A.V.¹

IMPLEMENTATION OF THE DEVELOPMENT STRATEGY OF THE MILITARY MEDICAL ORGANIZATION ON THE EXAMPLE OF THE CENTRAL MILITARY HOSPITAL

¹ FSBI «National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital n.a. A.A. Vishnevsky» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Krasnogorsk, Moscow Region, Russia² Branch No. 1 of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for High Medical Technologies - Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Abstract. The approach to the implementation of the corporate development strategy of the central military hospital with the participation of the majority of the organization's employees is considered. The main form of changes is the transition to process-oriented management, the development and implementation of new activities (research and educational), as well as projects to improve old and design new work processes of medical activity. At the same time, one of the main problems is change management, the creation of development processes and improvement mechanisms and their coordination with the strategic goals and objectives of the hospital. The methodology of continuous improvement and process reengineering are proposed as the main tools.

Keywords: process approach to management, hospital work processes, development process, change management, continuous improvement, reengineering.

Стратегическое управление предполагает непрерывный процесс определения будущего организации, разработки стратегии её дальнейшего развития, формулирование новых целей и задач, обусловленных изменением среды функционирования организации. Современный руководитель не может быть эффективным лидером без идеального представления о будущем своей организации. Деятельность лидера должна быть постоянно нацелена на перестройку организации, привлечение к этому процессу широкого круга сотрудников. К

отличительным чертам лидера следует отнести его умение вдохновить сотрудников организации на реализацию стратегических целей и убедить их в возможности такой реализации. Применительно к рассматриваемому нами случаю, видением будущего является разработанное и претворяемое в жизнь представление руководства и актива сотрудников НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого о своём учреждении как успешной ведомственной клинике, способной проявить себя в качестве научно-исследовательского центра федерального

уровня, который может занять лидирующие позиции в отечественном здравоохранении.

Как известно, одним из 8 проектов, предусмотренных национальным проектом «Здравоохранение», рассчитанном на период с 2019 по 2024 г., является федеральный проект «Развитие сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрение инновационных медицинских технологий» [1]. В связи с этим одной из главных целей стратегии развития НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого стало стремление занять место в ряду аналогичных учреждений в качестве центра компетенций в области военного здравоохранения. Основанием для такого решения явилась потребность в быстром и эффективном восстановлении людских ресурсов в новых условиях военно-политической и социально-экономической ситуации путём разработки и внедрения инновационных технологий медицинской помощи в госпитальном звене медицинской службы Вооруженных Сил. Сложившиеся в учреждении в последние годы условия (техническая база, инфраструктура, квалификация и научный потенциал персонала) позволяют надеяться на успешное достижение поставленной цели.

Стратегию обычно рассматривают как некий план, которому предшествует документ под названием «Концепция», содержание которого представляет собой управленческую конструкцию, содержащую общее системное представление путей перехода от текущего положения объекта управления к желаемому состоянию. В НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого была разработана концепция

развития [2], которая легла в основу стратегии его преобразования в научный медицинский исследовательский центр. Общее представление о векторе развития госпиталя представлено в табл. 1.

Стратегия развития госпиталя представляет собой общий план, основанный на видении «какой должна быть организация через 3–5 лет». Следует особо отметить, что к разработке этого документа привлекался широкий круг сотрудников организации, реализовавших свой потенциал в этой области. Эта работа и генерация проектов, направленных на трансформацию, по сути представляет собой новый тип инновационной деятельности сотрудников, формирующий процесс развития организации. После принятия стратегии развития каждая выдвигаемая проектная инициатива проверяется на соответствие поставленной цели.

Практика успешных современных организаций показывает необходимость развития процессно-ориентированного подхода к управлению и в особенности процессов, направленных на улучшение и обновление собственной деятельности. Это позволяет вести поиск полезных для себя изменений, направленных на приспособление к меняющимся условиям внешней среды, ведущих к дальнейшему развитию организации. Подобная трансформация управления организацией обусловлена необходимостью отвечать стоящим перед ней новым вызовам и предполагает существенный рост эффективности её деятельности. В современных условиях методологической основой для этого должен стать процессно-ориентированный подход.

Таблица 1

Вектор развития организации

1-й этап (2018–2021 гг.), ЦВКГ	2-й этап (2022–2023 гг.), НМИЦ ВМТ	3-й этап (2024–2025 гг.), НМИЦ военной медицины
Медицинская деятельность	Медицинская деятельность с акцентом на высокотехнологичную медицинскую помощь	Медицинская деятельность с акцентом на инновационные технологии
Научно-практическая деятельность в инициативном порядке	Научно-исследовательская деятельность на постоянной основе	Научно-исследовательская деятельность в области проблем военной медицины
Создание проектов, направленных на получение знаний и навыков в ходе оказания медицинской помощи пациентам с синдромосходной патологией	Создание центров компетенций для трансляции технологий в госпитальное звено Вооруженных Сил РФ	Образовательная деятельность с акцентом на военно-полевую хирургию

Процессная концепция управления увязывает стратегию и цели организации с ожиданиями и потребностями путём организации совокупности взаимосвязанных и взаимодействующих процессов как между структурными единицами внутри организации, так и с внешней средой, т. е. с потребителями, поставщиками и партнёрами.

Традиционная управленческая концепция предполагает структурно-функциональный подход к управлению видами деятельности организации, постоянное их совершенствование. Используемые в качестве управленческих единиц функции представляют собой подсистемы организации, выделенные по принципу схожести работ, выполняемых сотрудниками. Соответственно в рамках функционального подхода к управлению система (организация) делится на функции, во главу которых ставятся функциональные руководители, наделяемые полномочиями и ответственностью по их управлению. Затем функции делятся на подсистемы – подфункции (подразделения), во главе которых находятся руководители, наделённые полномочиями по управлению вверенными им подразделениями. Функционально-ориентированная система характеризуется высоким уровнем специализации, что со временем приводит к обособлению функциональных подразделений и ослаблению межфункциональных связей. Каждое функциональное подразделение оптимизирует деятельность в зоне своей ответственности, что в конечном итоге приводит к подмене стратегической цели организации целевыми функциями подразделения и тормозит её развитие.

Процессно-ориентированное управление отличается от функционального тем, что выделяется понятие «бизнес-процесс» как последовательность действий, направленная на достижение конечного, измеримого и конкретного результата. При этом выделяются элементы бизнес-процесса, каждый из которых имеет «входы» (ресурсы) и «выходы» (результаты). Термин «бизнес-процесс», принятый в концепции BPM (Business Process Management), является синонимом термина «процесс», используемого в международных стандартах серии ISO 9000. В отечественной версии одного из управленческих стандартов этой группы [3] приводится следующее определение этого понятия: «Процесс – это совокупность взаимосвязанных и (или) взаимодействующих видов деятельности, использующих входы для получения намеченного результата». Иными словами, «бизнес-процесс» или

«процесс» (в версии упомянутых международных управленческих стандартов) – это алгоритм многократно повторяющихся действий с использованием ресурсов, которые направлены на создание продукта, имеющего ценность для внешнего или внутреннего потребителя.

Продукт процесса – это физический результат процесса, появившийся в ходе его реализации. Результат процесса может представлять собой материальный, информационный, финансовый, управленческий или иной поток, который может быть использован как для удовлетворения потребности, так и для его передачи в другие процессы. Таким образом, фактически процессом является целенаправленная работа по созданию ценности для потребителя [5].

Руководитель, применяющий такой подход, уже не является функциональным управленцем, он – менеджер, заинтересованный в достижении конечного результата. Понимание целей организации, параметров её эффективности и есть главное концептуальное отличие менеджера от функционального администратора. Главный критерий эффективности процессного управления – достижение целей каждым специалистом, подразделением, организацией в целом. При этом каскадирование и декомпозиция целей сверху вниз (с уровня организации до уровня специалиста) позволяют определить требования к результативности каждого работника. Должностная инструкция работника при процессном подходе к управлению отличается от функциональной инструкции наличием требований, предъявляемых к работнику не только как к узкому специалисту, а как к участнику процесса, направленных на достижение конкретного результата, согласованного с общей целью организации.

Вместе с тем процессно-ориентированное управление допускает совместное использование принципов функционально-ориентированного управления с сохранением приоритета процессной ориентации. На самом деле эффективное управление предполагает использование обоих подходов, которые дополняют друг друга. Использование бизнес-процессов не отменяет организационную структуру компании. Функциональное управление обеспечивает работу в рамках бизнес-функций и/или подразделений организации, которые обладают специализированными компетенциями. Процессное управление координирует взаимодействие разных бизнес-функций, чтобы конечный продукт или услуга создавались качественно, с ми-

нимумом затрат и становились ещё более ценными для потребителя.

Такой подход особенно уместен в управленческой практике медицинских организаций. По данным, приведенным в исследовании Е.Г. Евдокимовой [4], полный отказ от функциональной структуры в медицинских организациях нецелесообразен, а более эффективна модель её комбинации с процессной. На практике это выглядит как появление паспортов и регламентов бизнес-процессов, карт рабочих мест, наряду с сохранением положений о подразделениях и должностных инструкций. Таким образом, функциональное и процессно-ориентированное управление отображают разные грани управленческой деятельности, взаимодополняющие друг друга. По нашему мнению, следует считать такую модель управленческой деятельности наиболее приемлемой и для военно-медицинских организаций, характерной чертой которых является достаточно консервативная функциональная организационная структура с выраженной иерархией уровней подчинённости.

Наиболее распространённая классификация бизнес-процессов по характеру деятельности и отношению к создаваемому продукту включает 4 группы: основные процессы, обеспечивающие процессы, процессы управления и процессы развития.

Существует также классификация, используемая стандартами серии ИСО, которая выделяет:

- процессы высшего руководства, направленные на формирование в организации системы менеджмента качества (СМК);
- процессы менеджмента ресурсов, направленные на определение и обеспечение организации ресурсами, требуемыми для производства продукции и повышения удовлетворённости потребителя;
- процессы жизненного цикла продукции (ЖЦП),

включающие планирование данных процессов, а также определение требований, относящихся к продукции, и анализ этих требований с целью повышения удовлетворённости потребителя;

- процессы мониторинга, измерения и улучшения необходимы для демонстрации соответствия продукции, обеспечения соответствия и постоянного повышения результативности СМК.

Соотношение этих двух классификаций по содержанию процессов представлено в табл. 2.

Применительно к такой организации как военный госпиталь, можно выделить следующие 4 группы процессов, в наименовании которых присутствуют характеристики, используемые в обеих приведенных классификациях.

1. Управляющие процессы:

- стратегическое управление организацией (процессы высшего руководства);
- управление процессом производства медицинских услуг (ЖЦП);
- управление сопутствующими процессами (обеспечение ресурсами ЖЦП, обеспечение клинической безопасности);
- управление обеспечивающими процессами (менеджмент ресурсов).

2. Основной процесс производства и предоставления медицинских услуг (процесс ЖЦП) и процессы обеспечения (в части ресурсов, сопутствующих ЖЦП).

3. Процессы обеспечения:

- процессы обеспечения (в части остальных необходимых ресурсов).

4. Процессы измерения, анализа и оценки продукции и процессы с целью совершенствования и развития:

- процессы измерения, анализа, оценки и улучшения продукции и процессов;
- процессы развития, включая внедрение новых видов деятельности, проектов, связанных с ос-

Таблица 2

Классификация бизнес-процессов

Простая классификация	Классификация на основе стандартов серии ИСО
Управляющие процессы	Процессы высшего руководства, направленные на формирование в организации системы менеджмента качества (СМК)
Основные процессы	Процессы жизненного цикла продукции (ЖЦП)
Обеспечивающие процессы	Процессы менеджмента ресурсов
Процессы развития	Процессы мониторинга, измерения и улучшения

воением новых организационных и медицинских технологий, накопления знаний, непрерывного профессионального развития;

- процессы подготовки госпиталя к функционированию в условиях отличных от повседневной деятельности (в условиях ведения Вооружёнными Силами военных действий, особых климатических условиях, в чрезвычайных ситуациях мирного времени и др.).

Более подробно структура и содержание процессов применительно к военно-медицинской организации на примере военного госпиталя описаны нами в предыдущих работах [6–9]. Поэтому, учитывая доступность указанных источников, можно, не останавливаясь более на характеристике указанных процессов, перейти к обсуждению их взаимодействия на уровне организации, возможности их развития и трансформации, позволяющих наиболее соответствовать новым условиям её функционирования.

Взаимодействие процессов организации как целостной бизнес-системы схематично представлено на рис. 1.

Среди управленческих процессов военного госпиталя можно выделить 3 уровня управления: стратегический, тактический и оперативный.

На стратегическом уровне руководителем организации определяются цели, способы и критерии их достижения, принимаются стратегически важные управленческие решения по развитию и совершенствованию деятельности организации на основе анализа внешней и внутренней информации.

На тактическом (уровень заместителей руководителя) осуществляются процесс планирования жизненного цикла продукции и организационное управление. Каждый заместитель планирует работы по своему направлению деятельности, организует, контролирует и анализирует их выполнение на основе информации, представляемой начальниками подчинённых подразделений, принимает решения по совершенствованию своего вида деятельности и представляет соответствующие отчёты руководителю организации.

Оперативный уровень (уровень заведующих отделениями, старших медицинских сестер) обе-

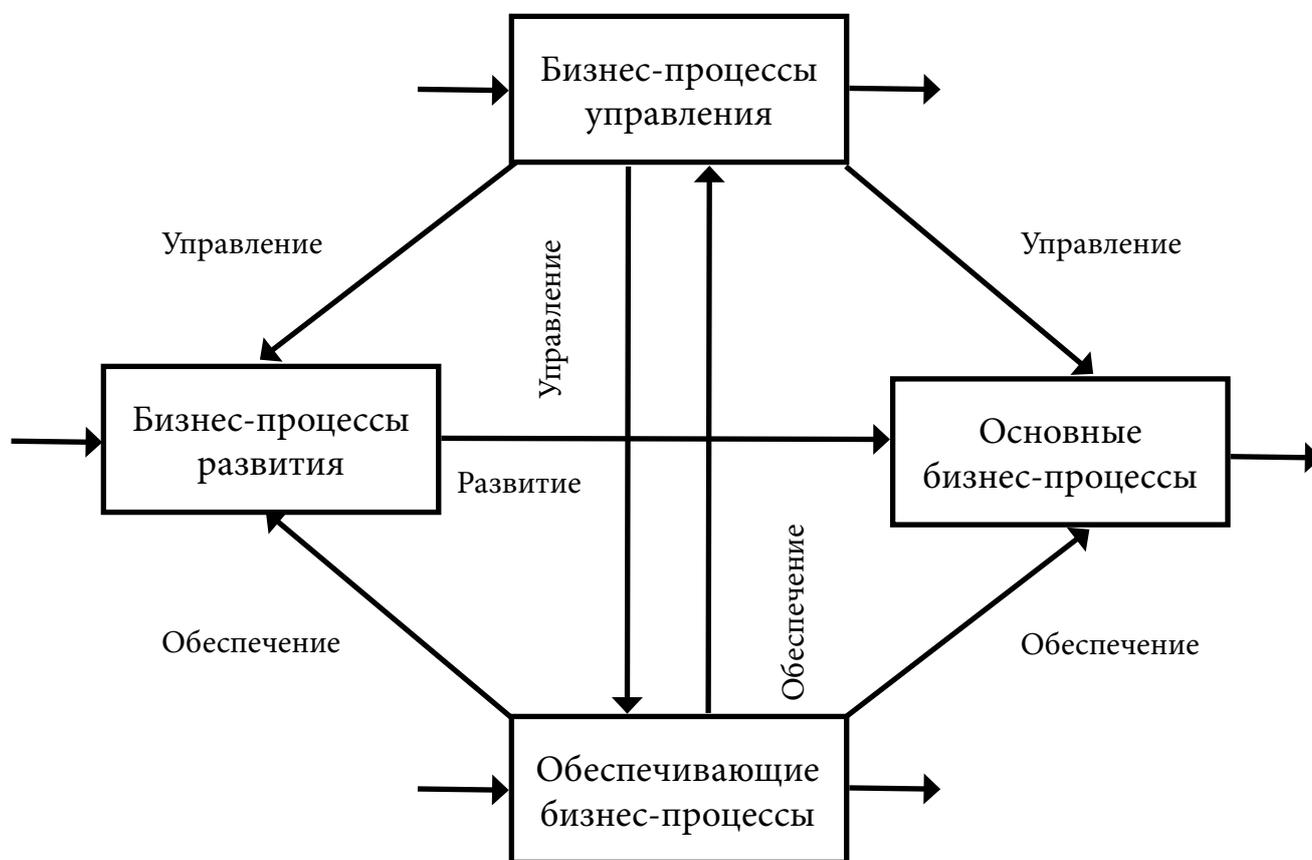


Рис. 1. Схема взаимодействия процессов организации

спечивает эффективное выполнение производственных процессов в отдельных подразделениях, что определяется соответствием с технологией и оптимальным использованием ресурсов.

Процесс ЖЦП является целевым объектом создания военного госпиталя, обеспечивающим выполнение его миссии. Он представляет собой производство и предоставление востребованных заказчиком услуг, в результате оказания которых происходит изменение состояния здоровья пациентов (потребителей), получение ими информации о необходимом дальнейшем поведении и образе жизни, связанных с заболеванием. Этот процесс является сложным, многокомпонентным. Он включает планирование и организацию лечебно-диагностического и экспертного процессов, выстраивающих производственные мощности (средства труда и персонал), способные обеспечить определяемые заказчиком объем и ассортимент услуг, а также в соответствии с потребностями рынка услуг. В свою очередь эти процессы создают условия для осуществления множества частных процессов ведения пациентов, обеспечивающих получение медицинских услуг потребителем и проведения экспертных исследований, позволяющих оценить способность осуществлять различные виды трудовой деятельности (включая военную службу), получать доступ к различным формам социальной защиты либо оценить качество и эффективность оказанных услуг.

Кроме того, к ЖЦП можно отнести и процессы, обеспечивающие производство вспомогательных ресурсов (донорской кровью, лекарственными средствами, медицинскими газами и изделиями), без использования которых невозможно производство подавляющего большинства медицинских услуг. В результате применения этих ресурсов в составе производимых услуг появляется товарная составляющая, что добавляет им ценности.

Обеспечивающие процессы в части остальных ресурсов не могут добавить ценности оказываемым услугам, однако без них невозможно функционирование организации. К ним относятся обеспечение персоналом, сервисное обслуживание оборудования, обеспечение связью, IT-обеспечение, административно-хозяйственное, финансовое и бухгалтерское обеспечение, обеспечение безопасности и др.

Процессы развития могут быть направлены как на совершенствование процессов управления и производства услуг, так и на создание новых под-

разделений и филиалов, внедрение новых информационных систем, создание новых направлений деятельности.

Процессы развития больше похожи на проекты, потому что они обычно не циклические, а носят единовременный характер, поскольку проект – это процесс, который реализуется один раз, после чего завершает свое существование. Ему на смену приходит новый проект, и такая ситуация может повторяться многократно. Проекты требуют иных технологий управления, которые называются управлением проектами. Применительно к военному госпиталю содержание такой технологии изложена нами в ранее опубликованной статье [10].

Из перечисленных выше процессов, формирующих организацию как целостную бизнес-систему, особый интерес в условиях трансформации вызывают те, с помощью которых можно осуществлять совершенствование, преобразование или развитие сторон деятельности организации.

В данном случае нас интересуют процессы совершенствования управления организацией, а также процессы развития, направленные на внедрение новых направлений деятельности. На практике все подходы к перестройке процессов условно можно разделить на 2 технологии.

1. Постоянно осуществляемый постепенный (пошаговый) подход к совершенствованию процессов (по Демингу) в рамках существующей организационной структуры управления, требующий привлечения незначительных ресурсов.
2. Эпизодический радикальный подход (по Хаммеру и Чампи), который предполагает внесение изменений на нерегулярной основе, имеющий вместе с тем жесткий характер и предусматривающий коренную ломку их регламента.

Деминг Э. предложил рассматривать все действия по внесению изменений как некое безостановочное колесо – символ основы обеспечения качества. Предложенный им цикл PDSA [11] стал одним из самых популярных инструментов совершенствования:

- 1) планирование изменения, нацеленного на совершенствование (Plan);
- 2) осуществление бизнес-процесса, в который внесено изменение (Do);
- 3) изучение результатов бизнес-процесса, в который внесено изменение (Study);
- 4) принятие или отказ от внесенного изменения и повторение цикла (Act).

В настоящее время в связи с развитием управленческой концепции системы менеджмента качества (СМК) более популярна другая аббревиатура – PDCA (Plan, Do, Check, Act), в которой делается упор не столько на изучение результатов (Study), сколько на проверку соответствия полученных результатов (Check).

Смысл непрерывного совершенствования состоит в проведении ежедневной работы по выявлению недостатков, поиску решений и устранению проблем, связанных с функционированием процесса. Идея непрерывного совершенствования заложена во многие авторские и фирменные подходы к совершенствованию.

Система всеобщего контроля качества TQC (Total Quality Control) была разработана в конце 1940-х – начале 1950-х гг. в 2 вариантах – американском и японском. Наряду с термином «всеобщее управление качеством» в TQC часто используется термин «всеобщий менеджмент качества» – TQM (Total Quality Management), который появился в начале 1980-х гг. и первоначально использовался как эквивалент TQC вследствие сходного использования английских слов control и management в значении «управление».

Американский вариант был разработан А. Фейгенбаумом, японский – японскими специалистами (К. Ишикава, Г. Тагути и др.) под влиянием Э. Деминга и Д. Дюрана. Со временем японский вариант TQC трансформировался в систему управления качеством в масштабах предприятия CWQC (Company Wide Quality Control) и стал одной из составляющих системы «Кайдзен». Кайдзен (с японского: kaizen – «медленная, непрерывающаяся оптимизация») – концепция, в которой акцент делается именно на необходимости постоянной адаптации и оптимизации бизнес-процессов. Она заключается во внедрении непрерывных изменений с целью усовер-

шенствований маленькими приростами за более длинный период времени, не требующих больших инвестиций и фундаментальных изменений.

Типичным представителем эпизодического подхода к совершенствованию является подход реинжиниринга бизнес-процессов, который нацеливает менеджмент на периодическую ревизию существующих бизнес-процессов с точки зрения их кардинального перепроектирования, что невозможно делать достаточно часто.

Реинжиниринг представляет собой проекты, направленные на достижение определенных целей, ограниченные при этом по времени и ресурсам. Независимо от глубины самих преобразований, результатами таких проектов всегда являются процессные инновации, которые после внедрения в текущую деятельность организации должны быть охвачены непрерывным совершенствованием до тех пор, пока она будет давать приемлемые результаты. Справедливо реинжиниринг процессов считать методом проектирования бизнес-процессов вновь создаваемых организаций или бизнес-процессов новых видов деятельности в существующих организациях с учётом передового опыта.

Трансформация процессов организации на оперативном уровне предполагает осуществление усовершенствований ресурсного обеспечения и отдельных операций процессов без изменения технологии их выполнения. На тактическом уровне руководством могут приниматься решения об изменении технологии и регламента процесса, на стратегическом – изменяется система процессов компании. Сочетание уровней управления, глубины осуществляемых преобразований и организационной формы реализации изменений формирует целостную систему управления изменениями в организации (табл. 3).

Таблица 3

Система управления изменениями

Уровень управления	Глубина преобразований	Форма реализации
Стратегический (руководство организации)	система бизнес-процессов	проекты развития (реинжиниринг)
Тактический (владельцы процессов)	технология работы (регламент процесса)	проекты развития (реинжиниринг)
		текущая деятельность (непрерывное совершенствование)
Оперативный (руководители подразделений)	исполнение (операции процесса)	текущая деятельность (непрерывное совершенствование)

Таким образом, в рамках текущей деятельности по управлению агрегированными многокомпонентными и первичными процессами осуществляется непрерывное совершенствование процессов организации, основу которого составляет цикл Деминга. В случае проведения более существенных преобразований, затрагивающих отдельные процессы или систему процессов организации, такие изменения осуществляются в проектной форме, в рамках специально выделенной деятельности по развитию организации. При этом в основе механизма управления изменениями (проектами развития), реализуемыми в рамках деятельности по развитию организации, также лежит цикл Деминга: планирование изменений–реализация изменений–контроль изменений–регулирование изменений.

В качестве конкретного примера успешно реализованного проекта можно привести создание на базе НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого регионального травмоцентра 1 уровня, предназначенного для оказания медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях. Внедрение этого проекта осуществлялось с учётом необходимости поддержания высокого уровня военно-профессиональной подготовки врачей госпиталя. С 2018 г. специалисты госпиталя в качестве травмоцентра 1 уровня оказали специализированную медицинскую помощь более 200 пострадавших в дорожно-транспортных происшествиях. Необходимо отметить, что в структуре пациентов с автомобильной политравмой преобладали лица мужского пола в возрасте от 30 до 50 лет, прогнозируемая летальность составляла более 30% по шкале ISS. Работа с такими пациентами является особо актуальной для военного госпиталя в плане постоянной тренировки персонала в оказании помощи пострадавшим с патологией, синдромосходной с боевой. В результате внедрения новых технологий и реализации необходимых управленческих решений летальность данной группы пациентов с 2018 по 2020 г. ежегодно снижалась на 1,8–2,3%, и к 2021 г. составила 11,5% (при прогнозируемом показателе более 30%).

В заключение можно рекомендовать следующий алгоритм для военно-медицинских организаций, решивших начать непрерывный процесс совершенствования своей деятельности путём перехода от традиционной к процессно-ориентированной системе управления и стремящихся внедрить дополнительные направления (виды деятельности), предусмотренные стратегией разви-

тия организации.

Трансформацию системы управления организации целесообразно начать с внедрения системы внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в формате, предусмотренном второй версией практических рекомендаций Росздравнадзора [12], используя этот отечественный управленческий стандарт в качестве первой ступени подготовки к освоению процессно-ориентированного подхода к управлению, а в последующем – и полноценной системы менеджмента качества.

Переход на процессно-ориентированное управление может происходить эволюционно, с сохранением уже осуществлённых вложений в управленческие технологии и ИТ-инфраструктуру. Изменения необходимо начинать с создания процессов деятельности по развитию, действующих на основе механизмов непрерывного совершенствования и реинжиниринга. Учитывая, что в основе процессного подхода лежат систематическая идентификация и управление процессами и их взаимодействием, целесообразно провести выделение процессов, принципиально важных для реализации основного предназначения организации. Особое внимание следует уделить процессам совершенствования и развития. Именно эти процессы и поддерживающие их организационные структуры должны появиться в первую очередь в результате реализации пилотных проектов по трансформации [13-16].

Функционирующая на постоянной основе деятельность по развитию на основе процессов непрерывного совершенствования позволит организации осуществить постепенный переход от функциональной к процессной системе управления и обеспечить постоянное обновление системы бизнес-процессов.

Внедрение новых проектов развития требует создания специальных организационных структур по отбору инициатив в соответствии стратегическими целями и задачами, планированию и осуществлению с последующими оценкой результатов и их совершенствованием.

Касательно внедрения новых направлений (видов) деятельности, в качестве примера приводятся представленные в табл. 4 мероприятия по внедрению новых видов деятельности, заложенные в стратегии развития НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневого.

Таблица 4

Мероприятия по поэтапному внедрению в систему бизнес-процессов новых видов деятельности

Этапы развития	1-й этап (2018–2019 гг.)			2-й этап (2020–2022 гг.)			3-й этап (2023–2025 гг.)
Стадии цикла развития	планирование изменений и разработка плана трансформации			1-я стадия трансформации			2-я стадия трансформации
Состояние системы бизнес-процессов	описание и анализ текущей системы бизнес-процессов	разработка целевой системы бизнес-процессов	разработка плана миграции	оценка изменения системы бизнес-процессов	дополнения	планирование обновлений	оценка изменения
Управление проектами	планирование проектов			инициация дополнительных проектов	реализация проектов	завершение проектов	оценка исполнения проектов
	создание организационной структуры			отбор проектов	техническое согласование проектов		оценка трансформации

Литература

- Паспорт национального проекта «Здравоохранение» / Утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 г. № 16).
- Стратегическое планирование и концепция развития научно-образовательного центра нового формата на базе многопрофильного военно-медицинского учреждения / Под ред. А.В.Есипова. – Красногорск, 2022. – 184 с.
- ГОСТ Р ИСО 9000-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь / Утв. приказом Росстандарта от 28.09.2015 № 1390-ст), п.п. 3.4.1 издания (октябрь 2019 г.) с поправкой (ИУС № 10-2016).
- Евдокимова Е.Г. Процессно-ориентированное управление качеством услуг в здравоохранении: Дис. ... канд. экон. наук. – М., 2016. – 132 с.
- Porter M.E. Competitive Advantage: Creating and Sustaining Superior Performens. – New York: Free Prtss, 1985.
- Есипов А.В., Алехнович А.В., Мешков А.В. Технологии оптимизации управления многопрофильным стационаром. – М.: БукиВеди, 2019. – 244 с.
- Абушинов В.В., Есипов А.В. К вопросу о применения процессного подхода к управлению основной деятельностью медицинской организации // Менеджер здравоохран. – 2017. – № 2. – С. 14–21.
- Есипов А.В., Абушинов В.В., Алехнович А.В. Новые требования к внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности: пути и инструменты их реализации в многопрофильном стационаре (сообщение второе) // Госпит. медиц.: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 2. – С. 64–71.
- Алехнович А.В., Есипов А.В., Абушинов В.В. Новые требования к внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности: пути и инструменты их реализации в многопрофильном стационаре (сообщение третье) // Госпит. медиц.: наука и практика. – 2021. – Т. 4, № 3. – С. 78–84.
- Есипов А.В., Абушинов В.В., Алехнович А.В. Проектное управление деятельностью многопрофильного военного госпиталя // Воен.-мед. журн. – 2022. – Т. 343, № 7. – С. 4–11.
- О'Нил Г. Пространство доктора Деминга. Принципы построения устойчивого бизнеса. – М.: Альпина Бизнес Букс, 2005.
- Предложения (практические рекомендации) по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации (стационаре). Вторая версия / ФГБУ «Национальный институт качества» Росздравнадзора. – М., 2022.
- Агиров А.Х., Алехнович А.В., Белашев Б.П., Гукасов В.М., Захаров В.А., Коньшев И.С., Орлов Д.А., Столяр В.П., Тарасов Б.В. Системы интеллектуальной поддержки управленческих решений по противодействию биологическим и химическим угрозам в здравоохранении / Медицина и высокие технологии. 2021. № 4. С. 9–20.
- Агиров А.Х., Завгородний С.А., Мурзин А.П., Белашев Б.П., Захаров В.А., Коньшев И.С., Гукасов В.М., Алехнович А.В., Феткевич И.Б., Ермакова А.А. Интеллектуальный и информационный потенциал системы поддержки принятия решений по противодействию биологическим и химическим угрозам в республике адыгея / Медицина и высокие технологии. 2015. № 3. С. 11–18.
- Есипов А.В., Алехнович А.В., Фокин Ю.Н., Найденов А.А. Многоэтапная модель работы травмоцентра в региональной системе медицины катастроф / В книге: Фундаментальные вопросы высокотехнологичной медицинской помощи при дорожно-транспортной политравме. Монография. Под общей редакцией А.В. Есипова и научной редакцией А.В. Алехновича. Москва, 2021. С. 143–166.

Контакты авторов:

Абушинов В.В.

e-mail: abushinov.vasily@yandex.ru

Конфликт интересов: отсутствует

Медико-биологические науки Medical and biological Sciences

УДК 616-071:616.36

DOI: 10.34852/GM3CVKG.2023.16.71.010

© Коллектив авторов, 2023

Жукова А.А., Денисов М.Ю.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ЦИТОЛИЗА

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Аннотация. Синдром цитолиза представляет собой клинико-лабораторный синдром, характеризующийся повышением АЛТ и АСТ в ответ на действие повреждающих факторов, и проявляется на клеточном уровне разрушением гепатоцитов. Причины данного синдрома разнообразны и включают вирусные гепатиты, паразитарные инвазии, неалкогольную и алкогольную жировую болезнь печени, холестатические патологии, лекарственное поражение печени, наследственные болезни накопления. Изучение его особенностей у пациентов с гастроэнтерологической патологией представляет особое значение. В исследование включены 50 пациентов, обратившихся на приём к специалисту с абнормальными результатами биохимического анализа крови.

Ключевые слова: синдром цитолиза, цитолиз, печень, заболевания печени, вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, жёлчный пузырь, гепатомегалия, жёлчнокаменная болезнь, хронический холецистит, неалкогольная жировая болезнь печени, лекарственный гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома.

Zhukova A.A., Denisov M.Y.

FEATURES OF THE CLINICAL AND LABORATORY STATUS OF PATIENTS WITH CYTOLYSIS SYNDROME

Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

Abstract. Cytolysis syndrome is a clinical and laboratory syndrome characterized by an increase in ALT and AST in response to the action of damaging factors, and is manifested at the cellular level by the destruction of hepatocytes. The causes of this syndrome are varied and include viral hepatitis, parasitic infestations, non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease, cholestatic pathologies, drug-induced liver damage, and hereditary storage diseases. The study of its features in patients with gastroenterological pathology is of particular importance. The study included 50 patients who applied for an appointment with a specialist with abnormal results of a biochemical blood test.

Keywords: cytolysis syndrome, cytolysis, liver, liver disease, viral hepatitis, alcoholic hepatitis, gallbladder, hepatomegaly, cholelithiasis, chronic cholecystitis, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced hepatitis, hepatocellular carcinoma.

Печень – важный орган, отвечающий за многие физиологические функции: первичную детоксикацию различных метаболитов, синтез белков и выработку пищеварительных ферментов [3, 4]. Заболевания печени являются глобальной проблемой современного общества. Ежегодно в мире от цирроза печени умирают более 1 млн человек, от рака печени – 788 тыс. [2]. Патологии печени, как правило, развиваются без специфических симптомов. Аномальный уровень АЛТ и АСТ является важным триггером для дальнейшего обследования пациентов и поиска причин синдрома цитолиза. Ведущими факторами риска заболеваний печени принято считать токсическое действие алкоголя, а также некоторых лекарственных препаратов, вирусы гепатитов В и С, метаболический синдром, болезни жёлчного пузыря и жёлчевыводящих протоков

[5, 8]. Таким образом, периодический мониторинг функциональных проб печени является обычной практикой в работе врачей любых специальностей.

Цель исследования. Оценить гастроэнтерологический клинико-лабораторный статус пациентов с признаками синдрома гепатогенного цитолиза.

Материал и методы. В исследование включены 50 пациентов в возрасте от 19 до 72 лет (32 мужчины и 18 женщин), обратившихся на приём к специалисту с абнормальными результатами биохимического анализа крови. Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 12,7$ года. Критерием включения в исследование являлось повышение АСТ и АЛТ в 1,5 раза выше верхней границы нормы.

Использовались общеклинические данные: сбор жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболева-

ния, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, результаты лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови – АЛТ, АСТ, общий, прямой и непрямой билирубин, щелочная фосфатаза, холестерин, протромбиновый индекс), тестирование на вирусные гепатиты (HBsAg, анти-HCV), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Части пациентам дополнительно были проведены эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и фиброэластометрия.

В работе применялись методы параметрической статистики.

Результаты и обсуждение. В ходе клинического обследования пациентов, обратившихся на приём к специалисту, выявлено, что преобладали астенический (94%) и диспепсический (92%) синдромы. Астенический синдром включал жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, эмоциональную лабильность. Дискомфорт в эпигастральной области, чувство раннего насыщения и чувство переполнения в эпигастрии входили в критерии диспепсического синдрома. Данные синдромы часто встречаются у пациентов с гастроэнтерологическими патологиями, но не являются специфичными. Причинами развития диспепсического синдрома являлись холестатическая патология, цирроз печени.

В 30% случаев обследуемые предъявляли жалобы на боль в области правого подреберья и эпигастрии. Для оценки болевого синдрома использовалась визуально-аналоговая шкала интенсивности боли (ВАШ). При использовании ВАШ был получен результат от 2 до 5 баллов, среднее значение – 2,71 балла. Чаще всего больные отмечали появление болей в течение дня после погрешности в диете (употребление жирной, жареной пищи), которые проходили самостоятельно после корректировки питания. Болевой синдром диагностировался у всех пациентов с холестатическими заболеваниями печени.

По результатам осмотра гепатомегалия выявлена у половины обследованных пациентов. У 13 пациентов (46%) определены телеангиоэктазии (пятна Тужилина) на передней брюшной стенке, грудной области, верхних конечностях, ранее никогда не выявляемые в анамнезе. У одного пациента визуально выявлено расширение вен передней брюшной стенки, что, по нашему мнению, является признаком формирования цирроза печени.

По результатам оценки АЛТ и АСТ выявлено, что средний уровень АЛТ составил $91,2 \pm 80,7$ ед., АСТ –

$55,8 \pm 51,9$ ед. Данные показатели соответствуют умеренной степени активности цитолиза.

В ходе первичного обследования определены маркёры вирусных гепатитов: анти-HCV антитела (30%) и HBsAg (8%). Полученные результаты свидетельствуют соответственно о вирусном гепатите С и В. Все пациенты знали о своем носительстве вируса гепатита, стаж их заболевания был от 10 лет. Следовательно, более чем в трети случаев цитолиз инициирован вирусной атакой. Анемический синдром (снижение уровня гемоглобина ниже 120 г/л) диагностирован у 16% пациентов. Причинами анемии у чаще были сопутствующие гинекологические патологии (миомы матки, обильные маточные кровотечения). У мужчин анемический синдром обусловлен хроническими заболеваниями печени (гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома). У 9 пациентов (18%) диагностировано нарушение гликемического профиля (уровень глюкозы выше 6,1 ммоль/л), что свидетельствует о нарушении толерантности к глюкозе. Достоверно известно, что данная патология может являться причиной развития неалкогольной жировой болезни печени.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости установлены диффузные изменения ткани печени (94%) в виде неоднородной структуры и повышенной эхо-плотности органа, у 9 человек – признаки стеатоза. Конкременты жёлчного пузыря выявлены у 9 пациентов, в половине случаев их обнаружение сопряжено с утолщением стенки жёлчного пузыря (более 4 мм), что соответствует признакам хронического холецистита. Изолированные эхо-признаки хронического холецистита выявлены у 14 обследуемых. Таким образом, оценив результаты осмотра пациентов и УЗИ органов брюшной полости, диагностированы признаки неалкогольной жировой болезни печени (18%), жёлчнокаменной болезни (18%) и хронического холецистита (28%).

По результатам фиброэластометрии преобладали начальные стадии фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, у одного пациента определена 4 стадия фиброза, свидетельствующая о циррозе печени, обусловленного вирусным гепатитом С.

Фиброгастродуоденоскопия проведена 15 пациентам: диагностирована эритематозная гастропатия в 73% случаев, варикозное расширение вен пищевода 1–2 степени – у 7%, язва двенадцатиперстной кишки в стадии рубца – также у 7% человек.

Таким образом, у пациентов с первично выявленным синдромом цитолиза установлена разнородная патология. Основываясь на комплексе клинико-лабораторных данных, наиболее часто диагностированы хронический вирусный гепатит С и В (38% случаев). Жёлчнокаменная болезнь и хронический холецистит оказались на втором рейтинговом месте причин цитолиза (28%), неалкогольная жировая болезнь печени подтверждена в 18% случаев у лиц с ожирением. Алкогольный гепатит определен у 6 пациентов на основании детального расспроса пациентов и установления факта злоупотребления алкоголем. В редких случаях (8%) констатирован гепатит лекарственной этиологии у пациентов, которые принимали препараты статинов в высокой дозировке (более 80 мг/сут). По результатам биопсии печени диагноз гепатоцеллюлярный рак диагностирован у одного пациента (2%).

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены патологии, которые привели к синдрому цитолиза у конкретных пациентов. Наиболее частой причиной гепатогенного синдрома цитолиза являлся вирусный гепатит. У обследованных пациентов носительство вируса гепатита составляет от 10 лет. Важно отметить, что ни один пациент не получал противовирусную терапию. По оценкам ВОЗ, ежегодно во всём мире от вирусного гепатита умирают 1,4 млн человек, большинство из которых являются носителями вируса гепатита В или С. На данный момент достигнут значительный прогресс в профилактике и лечении вирусных гепатитов В и С, но хронический гепатит, вызванный этими вирусами, по-прежнему представляет собой наиболее распространённую этиологию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [9].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) имеет глобальную распространённость и является одной из основных причин цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [13]. НАЖБП включает континуум заболеваний от стеатоза с лёгким воспалением или без него (неалкогольная жировая дистрофия печени) до неалкогольного стеатогепатита, который характеризуется некротическим воспалением и более быстрым прогрессированием фиброза, чем неалкогольная жировая дистрофия печени. Хотя основными причинами смерти у людей с НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания и внепечёночные злокачественные новообразования, выраженный фиброз

печени является ключевым прогностическим маркером исходов, связанных с поражением печени, и общей смертности [6, 11]. У обследованных пациентов НАЖБП была тесно связана с нарушением толерантности к глюкозе и считается печёночным проявлением метаболического синдрома.

Алкогольная болезнь печени остается одной из наиболее частых причин хронического заболевания печени. Во всём мире 5 млн человек ежегодно умирают из-за проблем, связанных с алкоголем [10]. Достоверно определить злоупотребляющего алкоголем пациента достаточно сложно. Доступным методом выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем, является использование различных опросников (AUDIT, CAGE). В проведенном исследовании 6 пациентов подтвердили факт злоупотребления алкоголем. Стаж злоупотребления был от 15 лет и выше.

К токсическим повреждениям печени, вследствие чего – возникновению синдрома цитолиза может приводить применение лекарственных препаратов. Одним из наиболее распространённых побочных эффектов, связанных с приёмом лекарственных средств (ЛС), служит гепатотоксичность [7]. Не существует однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения, поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени. В ходе проведенного исследования у 4 пациентов было выявлено гепатотоксическое действие препаратов статинов, которые они получали в высокой дозировке (80 мг в сут) в течение длительного времени. При уменьшении дозировки отмечена положительная динамика печёночных показателей.

Заключение. По результатам проведенного исследования обнаружено, что у пациентов с синдромом цитолиза наиболее частыми клиническими признаками оказались астенический и диспепсический синдромы. При лабораторном обследовании у пациентов с синдромом цитолиза чаще обнаруживались анти-НСV антитела и нарушение толерантности к глюкозе. Наиболее частым УЗИ-признаком патологии печени являются диффузные изменения паренхимы печени. У обследованных пациентов с абнормальными показателями биохимической гепатограммы наиболее часто диагностированы вирусный гепатит, калькулёзная болезнь жёлчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени. Гастроэнтеролог при обследовании таких пациентов должен провести достаточно

большой спектр обследований, провести дифференциальный диагноз и выявить точную причину цитолиза, что является весьма сложной задачей.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 85–115. Doi: org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
2. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world // J Hepatol. – 2019. – Vol. 70, N 1. – P. 151–171. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
3. Kim S.H., Ko I.G., Jin J.J. et al. Study on the pathogenesis of liver injury caused by alcohol and drugs // J. Exerc. Rehabil. – 2021. – Vol. 17, N 5. – P. 319–323. Doi: 10.12965/jer.2142530.265.
4. Lala V., Goyal A., Bansal P., Minter D.A. Liver Function Tests. – 2021. – Aug 20. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – Jan – PMID: 29494096.
5. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F. et al. EASL HEPAHEALTH Steering Committee. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 69, N 3. – P. 718–735. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011.
6. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // Lancet. – 2021. – Vol. 397 (10290). – P. 2212–2224. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
7. Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for humancytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database // Methods Mol. Biol. – 2013. – Vol. 987. – P. 251–259.
8. Singal A.K., Bataller R., Ahn J. et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease // Am. J. Gastroenterol. – 2018. – Vol. 113, N 2. – P. 175–194. Doi: 10.1038/ajg.2017.469.
9. Torre P., Aglitti A., Masarone M., Persico M. Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals // World J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27, N 28. – P. 4603–4638. Doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4603.
10. Torkadi P.P., Apte I.C., Bhute A.K. Biochemical Evaluation of Patients of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Liver Disease // Indian J. Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 79–83. Doi: 10.1007/s12291-013-0310-7
11. Wang J., Li P., Jiang Z. et al. Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD // Korean J. Intern. Med. – 2016. – Vol. 31, N 3. – P. 479–487. Doi: 10.3904/kjim.2015.253.
12. Yip T.C., Wong V.W., Wong G.L. Alanine Aminotransferase Level: The Road to Normal in 2021 // Hepatol. Commun. – 2021. – Vol. 5, N 11. – P. 1807–1809. Doi: 10.1002/hep4.1788.
13. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 15, N 1. – P. 11–20. Doi: 10.1038/nrgastro.2017.109.

Контакты авторов:

Жукова А.А.

e-mail: kuzinaa5@mail.ru

Конфликт интересов: отсутствует

ПОРЯДОК НАПРАВЛЕНИЯ И ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ГОСПИТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: НАУКА И ПРАКТИКА»

Рукопись должна быть проверена на орфографию и грамматику. Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman или Arial, размер шрифта 12, с 1,5-интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Вся текстовая часть статьи должна быть записана в 1 файле (титульный лист, резюме, ключевые слова, текст статьи, таблицы, список цитированной литературы, сведения об авторах); файл с текстом статьи должен быть назван по фамилии первого автора статьи (Иванов. Текст). **Рисунки, схемы и сканы документов записываются отдельными файлами в формате JPEG**, также содержащими фамилию первого автора (Иванов. Рисунок 1...).

Объем статей не должен превышать **18 страниц** (включая иллюстрации, таблицы, резюме (**краткое описание сути статьи не более 150 слов**) и **список литературы – не более 30 источников**), рецензий и информационных сообщений – 3 страницы. Большой объем публикации может быть обсужден с ответственным секретарем журнала.

Титульный лист должен начинаться со следующей информации:

- 1) фамилия, инициалы авторов,
- 2) название статьи (для повышения цитируемости рекомендуется не давать в названии статьи географических указаний),
- 3) полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности,
- 5) контактная информация ответственного автора: Ф.И.О. полностью, ученая степень, звание, должность, учреждение с адресом, адрес электронной почты автора, ответственного за переписку;
- 6) авторские профили на портале <http://orcid.org>.
- 7) фамилия, инициалы авторов на английском языке,
- 8) название статьи на английском языке,
- 9) полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор на английском языке.

Если авторов несколько (**НО НЕ БОЛЬШЕ 5**), у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion).

План построения оригинальных статей должен быть следующим:

- резюме и ключевые слова на русском языке,
- резюме и ключевые слова на английском языке,
- введение;
- материал и методы;
- результаты;
- обсуждение;
- выводы по пунктам или заключение по желанию авторов;
- список цитированной литературы;
- информация о финансовой поддержке работы, гранты, благодарности;
- указание на конфликт интересов;
- подрисуночные подписи при наличии рисунков.

К статье должно быть приложено направление (скан) на имя главного редактора журнала от руководителя организации с описанием и объемом приложений (статья, таблицы, рисунки, заключения рецензентов).

Статьи направлять на электронную почту:

nauka3cvkg@mail.ru,

jornal_hospitalmed@mail.ru

ISSN 2658-6681



9 772658 668000



2 2 0 0 6

>