ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

НАУКА и ИННОВАЦИИ в медицине

2025
Том 10
Volume
Выпуск 3
Issue

SCIENCE and INNOVATIONS in medicine

www.innoscience.ru

16+

САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

НАУКА И ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ
SCIENCE AND INNOVATIONS IN MEDICINE

Том 10 | Выпуск 3 | 2025 | Издается с 2016 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Учредитель и издатель
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) 06.06.2016. Регистрационный № ФС 77-65957

ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

Периодичность: 4 номера в год.

Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК (К2)

Индексация
DOAJ
Российский Индекс Научного Цитирования (eLibrary.ru)
Cyberleninka
Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory
Dimensions
Crossref

Архив номеров: www.innoscience.ru
Открытый доступ к архивам и текущим номерам.

Прием статей в журнал:
https://innoscience.ru/2500-1388/author/submit/1
Правила публикации авторских материалов:
https://innoscience.ru/2500-1388/about/submissions

Адрес издателя и редакции:
ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Зав. редакцией: Стефанская А.В. (e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Переводчик: Калинин К.М.
Корректор: Чайникова И.Н.
Верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 24.08.2025
Выход в свет 31.08.2025
Отпечатано: ООО «Прайм».
Байкальский пер., 12, г. Самара, Россия, 443079.
Тел.: +7 (846) 922 62 90.
Формат 60 × 90⅛. Печать офсетная.
Заказ №0385.
Усл. печ. л. 9.
Тираж 250 экз.

Это контент открытого доступа, распространяемый по лицензии Creative Commons Attribution License, которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии правильного цитирования оригинальной работы. (CC BY 4.0)

16+

© Авторский коллектив; Самарский государственный медицинский университет (составление, дизайн, макет)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Колсанов А.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-4144-7090

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
Котельников Г.П., академик РАН, д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0001-7456-6160
Давыдкин И.Л., д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-4318-4247

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Рубаненко О.А., д.м.н., доцент (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0001-9351-6177

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Бабанов С.А., д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-1667-737X

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агранович Н.В., д.м.н., профессор (Ставрополь, Россия)
ORCID: 0000-0002-3717-7091
Байриков И.М., член-корр. РАН, д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0009-0005-1170-8180
Белов Ю.В., акад. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9280-8845
Vico L., доктор медицины, профессор (Сент-Этьен, Франция)
ORCID: 0000-0002-2110-287X
Винников Д.В., д.м.н. (Алматы, Республика Казахстан)
ORCID: 0000-0003-0991-6237
Волова Л.Т., д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-8510-3118
Galati G., доктор медицины (Милан, Италия)
ORCID: 0000-0002-8001-1249
Gonda X., доктор медицины (Будапешт, Венгрия)
ORCID: 0000-0001-9015-4203
De Berardis D., доктор медицины, профессор (Терамо, Италия)
ORCID: 0000-0003-4415-5058
De Sousa A., доктор медицины, профессор (Мумбаи, Индия)
ORCID: 0000-0001-8466-5648
Дупляков Д.В., д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-6453-2976
Золотовская И.А., д.м.н., доцент (Самара, Россия)
ORCID: 0009-0006-8541-9100
Каганов О.И., д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-4569-1031
Cumming P., доктор медицины, профессор (Берн, Швейцария)
ORCID: 0000-0002-0257-9621
Каплан А.Я., д.биол.н., профессор (Калининград, Россия)
ORCID: 0000-0002-3912-4639
Kirk O., доктор медицины, профессор (Копенгаген, Дания)
ORCID: 0000-0003-1995-1837
Киселев А.Р., д.м.н., профессор (Саратов, Россия)
ORCID: 0000-0003-3967-3950
Козлов С.В., д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-5480-961X
Котовская Ю.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1628-5093
Куркин В.А., д.фарм.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-7513-9352
Лебедев М.А., PhD, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0003-0355-8723
Lichtenberg A., доктор медицины, профессор (Дюссельдорф, Германия)
ORCID: 0000-0001-8580-6369
Маслякова Г.Н., д.м.н., профессор (Саратов, Россия)
ORCID: 0000-0001-8834-1536
Момот А.П., д.м.н., профессор (Барнаул, Россия)
ORCID: 0000-0002-8413-5484
Норкин И.А., д.м.н., профессор (Саратов, Россия)
ORCID: 0000-0002-6770-3398
Повереннова И.Е., д.м.н., профессор (Самара, Россия)
ORCID: 0000-0002-2594-461X
Подлекарева Д.Н., доктор медицины (Копенгаген, Дания)
ORCID: 0000-0003-3187-0597
Поспелова Т.И., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
ORCID: 0000-0002-1261-5470
Рубникович С.П., член-корр. Национальной академии наук Беларуси, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
ORCID: 0009-0000-7353-2233
Рыбцов С.А., к.биол.н. (Краснодарский край, Россия)
ORCID: 0000-0001-7786-1878
Салогуб Г.Н., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8951-1680
Сафуанова Г.Ш., д.м.н., профессор (Уфа, Россия)
ORCID: 0000-0003-2627-0626
Stefanidis A., доктор медицины, профессор (Пирей, Греция)
ORCID: 0000-0001-5814-1859
Ткачева О.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-5451-2915
Fountoulakis K., доктор медицины, профессор (Салоники, Греция)
ORCID: 0000-0001-5503-0811

SAMARA STATE MEDICAL UNIVERSITY

SCIENCE & INNOVATIONS IN MEDICINE

NAUKA I INNOVATSII V MEDITSINE

Volume 10 | Issue 3 | 2025 | Founded in 2016

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

Founder and Publisher
Samara State Medical University

Registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) 06.06.2016. Registration number FS 77-65957

ISSN 2500-1388 (Print)
ISSN 2618-754X (Online)

Publication frequency: quarterly.

Indexation
DOAJ
Russian Science Citation Index (eLibrary.ru)
Cyberleninka
Google Scholar
Ulrich's Periodicals Directory
Dimensions
Crossref

Journal archive:
www.innoscience.ru
Archive and current issues are in open access.

Articles submission:
https://innoscience.ru/2500-1388/author/submit/1
Author Guidelines:
https://innoscience.ru/2500-1388/about/submissions

Publisher and editorial office address:
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
Tel.: + 7 (846) 374 10 04.
E-mail: edition@innoscience.ru

Executive editor: Alla V. Stefanskaya (e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)
Translator: Konstantin M. Kalinin
Proofreader: Inna N. Chainikova
Layout editor: Tat'yana I. Ovchinnikova

Signed for printing: 24.08.2025
Publication 31.08.2025
Printed by: LLC "Prime"
12 Baikalsky lane,
Samara, Russia, 443079.
Tel.: +7 (846) 922 62 90.
Order: No0385.

This is an open access content distributed under the Creative Commons Attribution License which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. (CC BY 4.0)

© Authors; Samara State Medical University (Compilation, Design, and Layout)

EDITOR-IN-CHIEF
Aleksandr V. Kolsanov, Corresp. member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-4144-7090

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF
Gennadii P. Kotelnikov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0001-7456-6160
Igor L. Davydkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-4318-4247

SCIENCE EDITOR
Olesya A. Rubanenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0001-9351-6177

RESPONSIBLE SECRETARY
Sergei A. Babanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-1667-737X

EDITORIAL BOARD

Nadezhda V. Agranovich, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Stavropol, Russia)
ORCID: 0000-0002-3717-7091
Ivan M. Bairikov, Corresp. member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0009-0005-1170-8180
Yurii V. Belov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-9280-8845
Laurence Vico, MD, Professor (Saint-Étienne, France)
ORCID: 0000-0002-2110-287X
Denis V. Vinnikov, Dr. Sci. (Med.) (Almaty, Kazakhstan)
ORCID: 0000-0003-0991-6237
Larisa T. Volova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-8510-3118
Giuseppe Galati, MD (Milan, Italy)
ORCID: 0000-0002-8001-1249
Xenia Gonda, MD, Professor (Budapest, Hungary)
ORCID: 0000-0001-9015-4203
Domenico De Berardis, MD, Professor (Teramo, Italy)
ORCID: 0000-0003-4415-5058
Avinash De Sousa, MD, Professor (Mumbai, India)
ORCID: 0000-0001-8466-5648
Dmitrii V. Duplyakov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-6453-2976
Irina A. Zolotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0009-0006-8541-9100
Oleg I. Kaganov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-4569-1031
Paul Cumming, MD, Professor (Bern, Switzerland)
ORCID: 0000-0002-0257-9621
Aleksandr Ya. Kaplan, Dr. Sci. (Bio.), Professor (Kaliningrad, Russia)
ORCID: 0000-0002-3912-4639
Ole Kirk, MD, Professor (Copenhagen, Denmark)
ORCID: 0000-0003-1995-1837
Anton R. Kiselev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov, Russia)
ORCID: 0000-0003-3967-3950
Sergei V. Kozlov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-5480-961X
Yuliya V. Kotovskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0002-1628-5093
Vladimir A. Kurkin, Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-7513-9352
Mikhail A. Lebedev, PhD, Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0003-0355-8723
Artur Lichtenberg, MD, PhD, Professor (Dusseldorf, Germany)
ORCID: 0000-0001-8580-6369
Galina N. Maslyakova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov, Russia)
ORCID: 0000-0001-8834-1536
Andrei P. Momot, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Barnaul, Russia)
ORCID: 0000-0002-8413-5484
Igor A. Norkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Saratov, Russia)
ORCID: 0000-0002-6770-3398
Irina E. Poverennova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Samara, Russia)
ORCID: 0000-0002-2594-461X
Darya N. Podlekareva, MD, PhD, Professor (Copenhagen, Denmark)
ORCID: 0000-0003-3187-0597
Tatyana I. Pospelova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Novosibirsk, Russia)
ORCID: 0000-0002-1261-5470
Sergey P. Rubnikovich, Corresp. member of the National Academy of Sciences of Belarus, MD, Dr. Sci. (Med.) (Minsk, Belarus)
ORCID: 0009-0000-7353-2233
Stanislav A. Rybtsov, Cand. Sci. (Bio.) (Krasnodar region, Russia)
ORCID: 0000-0001-7786-1878
Galina N. Salogub, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0001-8951-1680
Guzyal S. Safuanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Ufa, Russia)
ORCID: 0000-0003-2627-0626
Alexandros Stefanidis, MD, Professor (Piraeus, Greece)
ORCID: 0000-0001-5814-1859
Olga N. Tkacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-5451-2915
Konstantinos Fountoulakis, MD, Professor (Thessaloniki, Greece)
ORCID: 0000-0001-5503-0811

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА / **HUMAN ANATOMY**

В.Н. Морозов, В.П. Печерская, Е.С. Новик, Е.Н. Морозова
Гистоморфометрия как метод оценки заживления переломов трубчатых костей — 178
Vitalii N. Morozov, Viktoriya P. Pecherskaya, Ekaterina S. Novik, Elena N. Morozova
Histomorphometry as a method for assessing the healing of tubular bone fractures

БИОТЕХНОЛОГИЯ / **BIOTECHNOLOGY**

К.Е. Кучук, Л.Т. Волова, И.В. Новиков, Е.С. Милюдин
Оценка морфологической структуры децеллюляризованной человеческой амниотической мембраны — 188
Kseniya E. Kuchuk, Larisa T. Volova, Iosif V. Novikov, Evgenii S. Milyudin
Morphological evaluation of decellularized lyophilized amniotic membrane

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ / **GERONTOLOGY AND GERIATRICS**

Н.А. Первышин
Особенности прикладного применения цифрового клинического калькулятора кардиоваскулярного риска у пациентов пожилого возраста — 195
Nikolai A. Pervyshin
Features of the application of the digital clinical calculator of cardiovascular risk in elderly patients

КАРДИОЛОГИЯ / **CARDIOLOGY**

Т.О. Николаева, В.В. Мазур, Е.С. Мазур
Возможности и перспективы эхокардиографической диагностики нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка при хронической ишемической болезни сердца — 201
Tatyana O. Nikolaeva, Vera V. Mazur, Evgenii S. Mazur
Possibilities and prospects of echocardiographic diagnostics of regional contractility disorders of the left ventricular myocardium in patients with chronic ischemic heart disease

МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАТИКА / **MEDICAL INFORMATICS**

А.А. Гаранин, Ю.А. Трусов
Программа удаленной оценки приверженности лечению на основе опросника КОП-25: новый инструмент телемедицины для дистанционного анализа комплаентности — 211
Andrei A. Garanin, Yurii A. Trusov
Remote assessment of treatment adherence based on the KP-25 questionnaire: a new telemedicine tool for remote compliance analysis

Г.В. Недугов
Оценка давности наступления смерти методом краниоэнцефальной термометрии при однократном дискретном понижении внешней температуры — 218
German V. Nedugov
A postmortem interval estimation by cranioencephalic thermometry at a single discrete decrease in ambient temperature

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ / **PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTH**

Я.В. Власов, Т.С. Сюняков, А.Я. Гайдук, А.В. Гажева, Н.Н. Камынина, О.В. Песнева, Т.Б. Бухарова, С.С. Никитин, С.И. Куцев
Повышение уровня врачебных компетенций в области ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q с помощью внедрения программы дополнительного профессионального образования — 224
Yan V. Vlasov, Timur S. Syunyakov, Arsenii Ya. Gayduk, Anastasiya V. Gazheva, Natalya N. Kamynina, Olga V. Pesneva, Tatyana B. Bukharova, Sergei S. Nikitin, Sergei I. Kutsev
Improving the quality of medical care for patients with 5q spinal muscular atrophy through the implementation of continuing professional education programs

ОНКОЛОГИЯ, ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ / **ONCOLOGY, RADIATION THERAPY**

М.Г. Абгарян, А.Г. Котельников, А.Н. Поляков, И.Г. Авдюхин, О.А. Егенов, Хэнянь Сунь, И.С. Стилиди
Преимущества брыжеечного доступа к панкреатодуоденальной резекции при раке головки поджелудочной железы с инвазией магистральных сосудов — 232
Mikael G. Abgaryan, Aleksei G. Kotelnikov, Aleksandr N. Polyakov, Ivan G. Avdyukhin, Omar A. Egenov, Henian Sun, Ivan S. Stilidi
Advantages of mesenteric approach to pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer with invasion of great vessels

М.К. Мирзабеков, Н.Д. Тихонский, М.И. Школьник, О.А. Богомолов, Н.В. Трухачева
Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных с почечно-клеточным раком и опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены I–II уровней с использованием расширенной модели Кокса и методов машинного обучения — 237
Musabek K. Mirzabekov, Nikolai D. Tikhonskii, Mikhail I. Shkolnik, Oleg A. Bogomolov, Nina V. Trukhacheva
Prediction of recurrence-free survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombosis of the renal and inferior vena cava of levels I–II using an extended Cox model and machine learning methods

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ / **OTORHINOLARYNGOLOGY**

Е.С. Буренков, П.Н. Золотарев
Сравнительный анализ чувствительности *Streptococcus pyogenes* и эффективности антибактериальной терапии при хроническом тонзиллите — 243
Evgenii S. Burenkov, Pavel N. Zolotarev
Comparative analysis of *Streptococcus pyogenes* sensitivity and effectiveness of antibacterial therapy in chronic tonsillitis

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ / **TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS**

А.Е. Каратеев, А.А. Бялик, В.А. Нестеренко, С.А. Макаров, Д.М. Кудинский
Ассоциация посттравматической боли и изменений коленного сустава по данным магнитно-резонансной томографии — 248
Andrei E. Karateev, Anastasiya A. Byalik, Vadim A. Nesterenko, Sergei A. Makarov, Daniil M. Kudinsky
Association of post-traumatic pain and knee joint changes according to magnetic resonance imaging

ЮБИЛЕЙ / **ANNIVERSARY**

А.В. Дубищев, Е.Н. Зайцева, Е.В. Авдеева
Научно-педагогическая школа профессора А.А. Лебедева (к 95-летию со дня рождения) — 255
Aleksei V. Dubishchev, Elena N. Zaitceva, Elena V. Avdeeva
Scientific and pedagogical school of Professor A.A. Lebedev (commemorating the 95th anniversary of his birth)

Оригинальное исследование | Original research
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM685730

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Гистоморфометрия как метод оценки заживления переломов трубчатых костей

В.Н. Морозов[1], В.П. Печерская[2], Е.С. Новик[1], Е.Н. Морозова[1]

[1]ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства высшего образования и науки РФ (Белгород, Российская Федерация)
[2]ОГБУЗ «Яковлевская центральная районная больница» (Белгородская область, г. Строитель, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – осуществить количественную оценку заживления перелома трубчатой кости, смоделированного путем нанесения в ней сквозного дефекта, и провести анализ существующих методик морфометрии костного регенерата.

Материал и методы. Данные получены на 30 белых половозрелых крысах, которым наносился сквозной дырчатый дефект в большеберцовых костях. Морфологическое и морфометрическое изучение регенерата осуществляли на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после операции на гистологических срезах.

Результаты. Исследование регенерата большеберцовой кости половозрелых крыс микроскопически характеризуется наличием гематомы на 3 и 10-е сутки, а также грануляционной ткани – на 3–24-е сутки, фиброретикулярной, грубоволокнистой тканей – на 3–45-е сутки и пластинчатой ткани – на 10–45-е сутки репаративного остеогенеза. Наряду с общеизвестными структурами регенерата в его грануляционной ткани выявлены мышечные волокна. В связи с особенностями структурной организации фиброретикулярной, грубоволокнистой, пластинчатой тканей и их локализацией в регенерате предложено выделить в первой организованный и неорганизованный слои, а в остальных – типичный и нетипичный (разрушающийся) компоненты. Методом гистоморфометрии получены данные о фактических значениях площадей гематомы, грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после моделирования перелома, их процентных отношениях к общей площади регенерата и динамике их изменений от одного срока к другому.

Заключение. Данные гистоморфометрии регенерата большеберцовой кости на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после операции, а также выявленные особенности его гистоструктуры расширяют и дополняют имеющуюся информацию по заживлению переломов костей и могут быть использованы для фундаментальной медицины.

Ключевые слова: трубчатая кость, регенерат, гематома, грануляционная ткань, фиброретикулярная ткань, грубоволокнистая ткань, пластинчатая ткань, морфометрия, метод.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Морозов В.Н., Печерская В.П., Новик Е.С., Морозова Е.Н. **Гистоморфометрия как метод оценки заживления переломов трубчатых костей.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):178-187. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM685730

Сведения об авторах
***Морозов Виталий Николаевич** – д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека.
ORCID: 0000-0002-1169-4285
E-mail: vitaliyymorozov85@mail.ru
Печерская В.П. – врач-невролог неврологического отделения для лечения больных с ОНМК.
ORCID: 0000-0003-1615-4904
E-mail: konshina.viktory@yandex.ru
Новик Е.С. – лаборант кафедры анатомии и гистологии человека.
ORCID: 0009-0007-7489-0260
E-mail: sidekser@mail.ru
Морозова Е.Н. – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека.
ORCID: 0000-0002-6117-080X
E-mail: tiger2910@rambler.ru
Автор для переписки

Получено: 18.06.2025
Одобрено: 20.07.2025
Опубликовано: 11.08.2025

Histomorphometry as a method for assessing the healing of tubular bone fractures

Vitalii N. Morozov[1], Viktoriya P. Pecherskaya[2], Ekaterina S. Novik[1], Elena N. Morozova[1]

[1]Belgorod National Research University (Belgorod, Russian Federation)
[2]Yakovlevskaya Central District Hospital (Belgorod Region, Stroitel, Russian Federation)

Abstract

Aim – to carry out a quantitative assessment of the healing of tubular bone fracture modeled by applying a hole defect in it and to analyze existing methods of bone regenerate morphometry.

Material and methods. The data were obtained on 30 white mature rats, which had a hole defect made in the tibiae. Morphological and morphometric studies of the regenerate were performed on the 3rd, 10th, 15th, 24th and 45th days after surgery on histological sections.

Results. Microscopically the tibial regenerate in mature rats is characterized by the presence of hematoma from 3rd to 10th days, as well as granulation tissue from 3rd to 24th days, fibroreticular tissue, woven bone from 3rd to 45th days, and lamellar bone, from 10th to 45th days of reparative osteogenesis. Along with the well-known structures of the bone regenerate, muscle fibers have been identified in its granulation tissue. Due to the peculiarities of the structural organization of fibroreticular tissue, woven and lamellar bones and their localization in the regenerate, it is proposed to distinguish organized and unorganized layers in the first, and typical and atypical (disorganized) components in the rest. Histomorphometry was used to obtain data on the actual values of the areas of hematoma, granulation, fibroreticular tissue,

woven and lamellar bones on 3rd, 10th, 15th, 24th, 45th days after fracture modeling, their percentages to the total area of the regenerate and the dynamics of their changes from one period to another.
Conclusion. The histomorphometry data of the tibial regenerate on the 3rd, 10th, 15th, 24th and 45th days after surgery, as well as the revealed features of its histostructure, supplement the available information on bone fracture healing and can be used for fundamental medicine.
Keywords: tubular bone, regenerate, hematoma, granulation tissue, fibroreticular tissue, woven bone, lamellar bone, morphometry, technique.
Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Morozov VN, Pecherskaya VP, Novik ES, Morozova EN. **Histomorphometry as a method for assessing the healing of tubular bone fractures.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):178-187. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM685730

Information about authors
***Vitalii N. Morozov** – MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate professor, Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology.
ORCID: 0000-0002-1169-4285
E-mail: vitaliymorozov85@mail.ru
Viktoriya P. Pecherskaya – neurologist of the neurological department for the treatment of patients with stroke.
ORCID: 0000-0003-1615-4904
E-mail: konshina.viktory@yandex.ru
Ekaterina S. Novik – laboratory assistant at the Department of Human Anatomy and Histology.
ORCID: 0009-0007-7489-0260
E-mail: sidekser@mail.ru
Elena N. Morozova – MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate professor, Associate professor of the Department of Human Anatomy and Histology.
ORCID: 0000-0002-6117-080X
E-mail: tiger2910@rambler.ru
Corresponding Author

Received: 18.06.2025
Received: 20.07.2025
Published: 11.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, в Российской Федерации травмы занимают второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и первое место среди причин выхода на первичную инвалидность у пациентов в возрасте до 60 лет [1]. В настоящее время вопрос травматизма является особенно актуальным [2]. Учитывая, какие социально-экономические последствия имеют травмы граждан для государства, изучение вопросов репаративной регенерации костей представляется крайне важным.

Заживление перелома кости является сложным, многоступенчатым процессом, для оценки которого используются клинические признаки, а также рентгенологические, ультразвуковые [3], морфологические (световая микроскопия и гистоморфометрия), а также лабораторные (определение маркеров костного метаболизма) методы.

ЦЕЛЬ

Осуществить количественную оценку заживления перелома трубчатой кости, смоделированного путем нанесения в ней сквозного дефекта, и провести анализ существующих методик морфометрии костного регенерата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы 30 белых беспородных крыс-самцов половозрелого возраста с массой 200–210 г (по 6 животных на каждый срок эксперимента). Перелом большеберцовых костей моделировался путем нанесения сквозного дырчатого дефекта (2,2 мм) электроинструментом, состоящим из твердосплавного бора для углового наконечника (производитель АО «ОЭЗ Владмива», Белгород, РФ) и эндодонтического мотора с наконечником и редукционной головкой X-Smart (производитель Dentsply, Maillefer, Швейцария) в проксимальном отделе диафиза под эфирным наркозом [4]. Сроки наблюдения после окончания оперативного вмешательства (3, 10, 15, 24, 45-е сутки) устанавливали на основании ключевых сроков репаративного остеогенеза по Н.А. Коржу, Н.В. Дедух (2006) [5]. Для гистологического исследования выпиливали фрагмент большеберцовой кости между проксимальным эпифизом и диафизом, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали 5% раствором муравьиной кислоты, обезвоживали в изопропиловом спирте возрастающей концентрации и заливали в гомогенизированную парафиновую среду Histomix. Готовили гистологические срезы толщиной 5-6 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином, по Массону. Для визуальной оценки гистологических изменений на срезах, проведения замеров их структурных компонентов, а также фотографирования использовали программно-аппаратный комплекс, состоящий из персонального компьютера (программное обеспечение Nis-Elements BR 4.60.00), микроскопа Nikon Eclipse Ni и цифровой камеры Nikon DS-Fi3 (Nikon Corporation, Japan). Замеры морфометрических параметров костного регенерата осуществляли в компьютерной программе NDP.view2 (Hamamatsu Photonics K.K., EU, Japan, UK, USA). Числовые данные загружали в лицензионную компьютерную программу JASP (версия 0.19.1.0, The JASP Team, Amsterdam) для проведения описательной статистики (для вычисления медианы и квартилей). В этой же программе проверяли нормальность распределения данных с использованием критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение данных, отличное от нормального, для сравнения независимых групп в различные сроки эксперимента применяли U-критерий Манна – Уитни для установления статистически значимых изменений. Доверительным интервалом для значений считали 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На третьи сутки эксперимента в области дефекта выявляется участок гематомы, который окружают грануляционная, фиброретикулярная ткани (**рисунок 1**), причем в последней выявляются очаги грубоволокнистой ткани.

В области гематомы определяются фибриновые волокна, которые фрагментируют данную область, отделяют ее от грануляционной ткани и ограничивают дальнейшее распространение в окружающие ткани форменных элементов крови. Между волокнами выявляются разрушенные или разрушающиеся форменные элементы крови, мышечные волокна и костные отломки. При этом на периферии гематомы определяются единичные сосуды.

В грануляционной ткани, окружающей гематому, клетки располагаются рыхло. Клеточный состав разнообразен. Определяются фибробласты, макрофаги, лимфоциты, малодифференцированные клетки, капилляры в разном сечении.

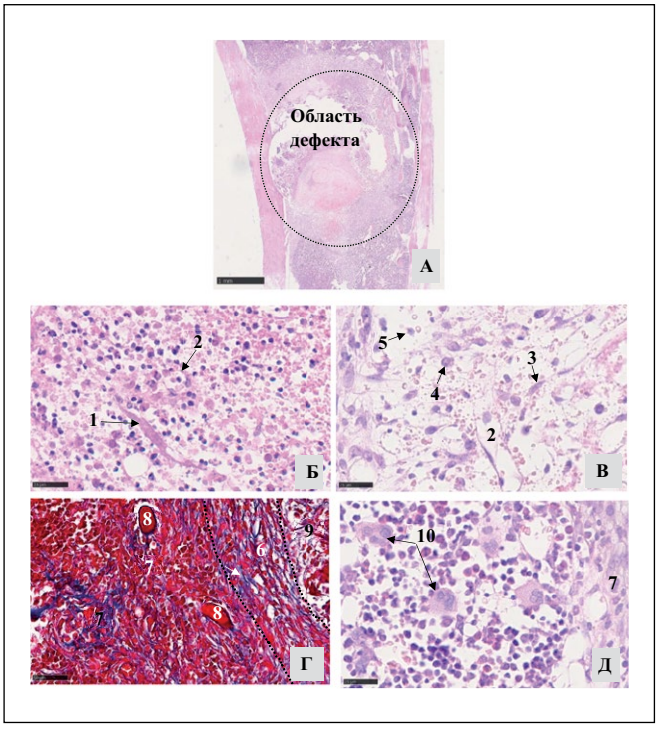


Рисунок 1. *Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на третьи сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – гематома, в которой встречаются остатки мышечных волокон (1) с сосудами (2), В – грануляционная ткань, содержащая сосуд (2), фибробласт (3), макрофаг (4), лимфоцит (5), Г – участок организованной (6) и безостровковой неорганизованной (7) фиброретикулярной ткани, содержащий участки типичной грубоволокнистой ткани (8), которые прилежат к грануляционной ткани (9), Д – участок безостровковой неорганизованной фиброретикулярной ткани, контактирующий с красным костным мозгом, 10 – мегакариоциты. Окраска: гематоксилин-эозин (А-В, Д), по Массону (Г).*

Figure 1. *Tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 3rd day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – hematoma in which remnants of muscle fibers (1) with vessels (2), C – granulation tissue containing a vessel (2), fibroblast (3), macrophage (4), lymphocyte (5), D – area of an organized (6) and non-insular disorganized (7) fibroreticular tissue containing areas of typical woven bone (8) that adhere to granulation tissue (9), E – area of non-insular disorganized fibroreticular tissue in contact with red bone marrow, 10 – megakaryocytes. Staining: hematoxylin-eosin (A-C, E), according to Masson (D).*

Фиброретикулярная ткань представлена неорганизованным скоплением клеток и волокон, между которыми располагаются сосуды. Следует отметить, что клеток больше, чем волокон, а структурные компоненты фиброретикулярной ткани, окружающие грануляционную ткань, располагаются вдоль последней в виде слоя (организованный слой фиброретикулярной ткани). Со стороны компактной кости в фиброретикулярной ткани структурные компоненты располагаются пучками в разных направлениях (безостровковый неорганизованный слой фиброретикулярной ткани) и между ними появляются вытянутой формы участки грубоволокнистой ткани. Данные участки окружены остеобластами и состоят из организованных в пучки неплотно расположенных коллагеновых волокон.

Участок компактной кости, который прилежит к области дефекта, содержит лакуны без остеоцитов. Красный костный мозг, контактирующий с данной областью, содержит крупные мегакариоциты.

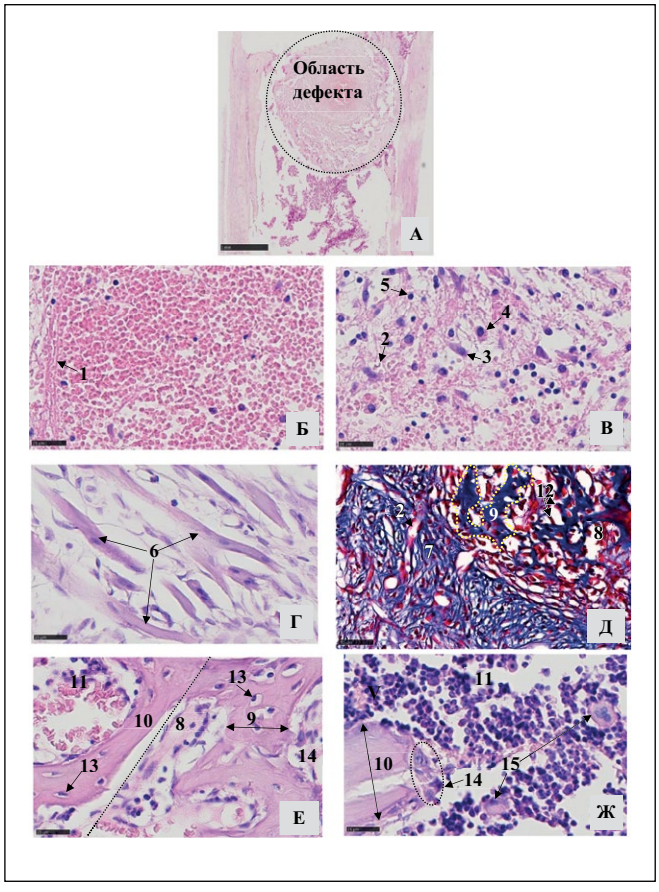


Рисунок 2. *Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 10-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – гематома, содержащая фибриновые волокна (1), В – грануляционная ткань, содержащая сосуд (2), фибробласт (3), макрофаг (4), лимфоцит (5), Г – участок грануляционной ткани с мышечными волокнами (6), Д – участок организованной (7) и островковой (8) неорганизованной фиброретикулярной ткани, содержащий участки типичной грубоволокнистой ткани (9), Е – участок типичной грубоволокнистой ткани, окружающей костно-мозговые полости с островковой неорганизованной фиброретикулярной тканью, переходящий в типичную пластинчатую ткань (10), окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом (11), Ж – участок типичной пластинчатой костной ткани регенерата с окружающим регенерат красным костным мозгом, 12 – остеобласты, 13 – остеоцит, 11 – костно-мозговая полость с красным костным мозгом, 12 – костные трабекулы типичной пластинчатой костной ткани, 14 – остеокласт, 15 – мегакариоциты. Окраска: гематоксилин-эозин (А-Г, Е, Ж), по Массону (Д).*

Figure 2. *The tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 10th day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – hematoma containing fibrin fibers (1), C – granulation tissue containing a vessel (2), fibroblast (3), macrophage (4), lymphocyte (5), D – area of granulation tissue with muscle fibers (6), E – organized (7) and insular (8) disorganized fibroreticular tissue containing areas of typical woven bone (9), F – section of typical woven bone surrounding bone marrow cavities with insular disorganized fibroreticular tissue, turning into typical lamellar bone (10) surrounding bone marrow cavities with red bone marrow (11), G – area of typical lamellar bone of the regenerate with red bone marrow surrounding it, 12 – osteoblasts, 13 – osteocyte, 11 – bone marrow cavity with red bone marrow, 12 – bone trabeculae of typical lamellar bone, 14 – osteoclast, 15 – megakaryocytes. Staining: hematoxylin-eosin (A-D, F, G), according to Masson (E).*

Гистоморфометрия регенерата большеберцовых костей на третьи сутки эксперимента показала, что его общая площадь составляет 10,480 [10,317;10,710] мм^2, площадь, занимаемая гематомой в регенерате, – 6,250 [5,942;6,513] мм^2, площадь, занимаемая грануляционной тканью, – 1,790 [1,698;1,875] мм^2, фиброретикулярной

тканью – 1,615 [1,530;1,685] мкм², грубоволокнистой костной тканью – 0,885 [0,807;0,932] мм², что в процентном выражении составляет соответственно 60%, 17%, 15%, 8% от общей площади регенерата.

По структуре область дефекта на 10-е сутки эксперимента аналогична таковой на третьи сутки, но по периферии фиброретикулярной ткани появляется пластинчатая ткань (**рисунок 2**). Следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта.

По структуре и расположению область гематомы, грануляционная и фиброретикулярная ткани сходны с таковыми на третьи сутки эксперимента, при этом в грануляционной ткани были выявлены единичные мышечные волокна, в которых определяется исчерченность.

Со стороны пластинчатой ткани грубоволокнистая ткань определяется в виде разветвленных, связанных друг с другом участков неправильной формы, окружающих скопления фиброретикулярной ткани, которая формирует островковый неорганизованный слой. Эти участки фиброретикулярной ткани образованы рыхлыми скоплениями пучков коллагеновых волокон, а также фибробластов с фиброцитами и переходят в плотно упакованные скопления коллагеновых волокон с аналогичными клетками и остеокластами, образуя трабекулы пластинчатой ткани. Причем пространства между пучками у первой заполнены фиброретикулярной тканью, а у второй – красным костным мозгом. На поверхности трабекул пластинчатой кости определяются остеокласты.

Следует отметить, что на периферии регенерата участки грубоволокнистой и пластинчатой костной ткани начинают разрушаться (по структуре соответствуют разрушающимся костным отломкам на третьи сутки эксперимента в области гематомы, на поверхности разрушающихся структур определяются остеокласты), а на их месте остаются костно-мозговые полости, заполненные фиброретикулярной тканью или красным костным мозгом соответственно. Таким образом, можно выделить типичную грубоволокнистую и пластинчатую костные ткани с неизмененным строением, а также нетипичную, а именно измененную ткань с разрушенными или разрушающимися структурными компонентами.

Особенности структурных компонентов кости, окружающих регенерат в области дефекта, сохраняются такие же, как и на третьи сутки.

На 10-е сутки эксперимента общая площадь регенерата составляет 11,500 [11,343;11,665] мм², площадь, занимаемая гематомой в регенерате, – 0,140 [0,115;0,165] мм², площадь, занимаемая грануляционной тканью, – 0,890 [0,813;1,020] мм², фиброретикулярной тканью – 2,370 [2,295;2,625] мм², грубоволокнистой костной тканью – 1,720 [1,662;1,823] мм², пластинчатой костной тканью – 3,630 [3,507;3,730] мм², костно-мозговыми полостями – 2,535 [2,450;2,710] мм², что в процентном выражении составляет соответственно 1%, 8%, 21%, 15%, 32%, 23% от общей площади регенерата. По сравнению с третьими сутками на 10-е сутки эксперимента общая площадь регенерата увеличилась на 1,09% (p=0,004), площадь гематомы уменьшилась на 97,77% (p=0,002), площадь грануляционной ткани – на 48,93% (p=0,002).

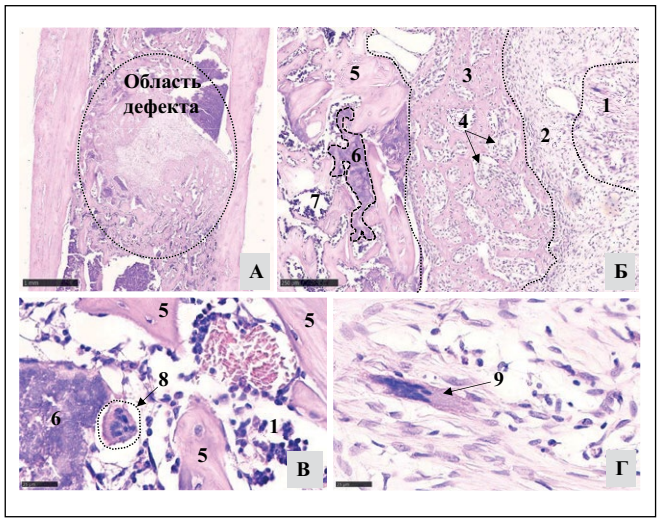


Рисунок 3. *Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 15-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – участок регенерата с грануляционной тканью (1), с организованной фиброретикулярной тканью (2), с типичной грубоволокнистой тканью (3), содержащей костно-мозговые полости с островковой неорганизованной фиброретикулярной тканью (4), с типичной (5) и нетипичной (6) пластинчатой тканью, окружающими полости с красным костным мозгом (7), В – участок регенерата, содержащий типичную и нетипичную пластинчатую ткань, окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом, Г – участок грануляционной ткани, 8 – остеокласт, 9 – мышечное волокно. Окраска: гематоксилин-эозин.*

Figure 3. *Tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 15th day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – area of regenerate with granulation tissue (1), with organized fibroreticular tissue (2), with typical woven bone (3) containing bone marrow cavities with insular disorganized fibroreticular tissue (4), with typical (5) and atypical (6) lamellar bone surrounding cavities with red bone marrow (7), C – regenerate site containing typical and atypical lamellar bone surrounding bone marrow cavities with red bone marrow, D – granulation tissue site, 8 – osteoclast, 9 – muscle fiber. Staining: hematoxylin-eosin.*

При этом площадь фиброретикулярной ткани увеличилась на 56,58% (p=0,002), а грубоволокнистой костной – на 201,139% (p=0,005).

Область дефекта на 15-е сутки эксперимента отличается от таковой на третьи и 10-е сутки отсутствием гематомы. Причем следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта.

По структуре и расположению область грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей сходны с таковыми на 10-е сутки эксперимента. При этом в грануляционной ткани также были выявлены одиночно расположенные мышечные волокна, в которых определяется исчерченность. В последних встречаются скопления ядер в одном из участков саркоплазмы (**рисунок 3**). Организованный слой фиброретикулярной ткани непосредственно граничит с типичной грубоволокнистой тканью, а островковый неорганизованный слой располагается в полостях последней.

Следует отметить, что на периферии регенерата определяются как типичная, так и нетипичная (разрушающаяся) пластинчатая костная ткань (аналогичная морфологическая картина выявляется на 10-е сутки), а на месте последней остаются костно-мозговые полости, заполненные красным костным мозгом. Рядом с нетипичной пластинчатой костной тканью выявляются остеокласты.

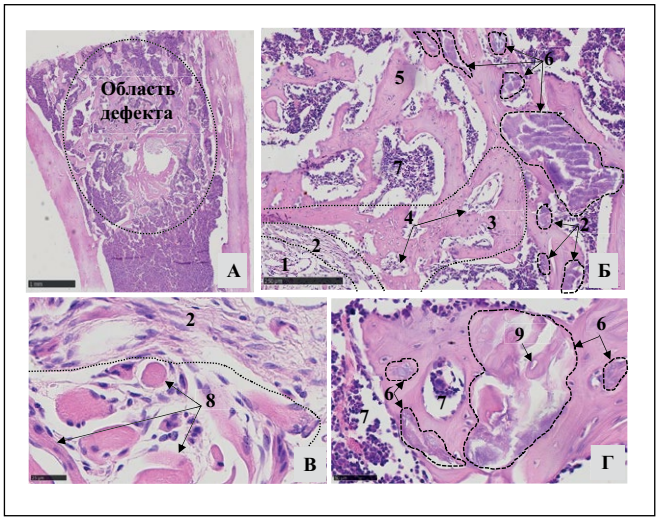


Рисунок 4. *Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 24-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – участок регенерата с грануляционной тканью (1), с организованной фиброретикулярной тканью (2), с типичной грубоволокнистой тканью (3), содержащей костно-мозговые полости с островковой неорганизованной фиброретикулярной тканью (4), с типичной (5) и нетипичной (6) пластинчатой тканью, окружающими полости с красным костным мозгом (7), В – участок грануляционной ткани с организованной фиброретикулярной тканью, Г – участок регенерата, содержащий типичную и нетипичную пластинчатую ткань, окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом, 8 – мышечное волокно в грануляционной ткани, 9 – пустая лакуна. Окраска: гематоксилин-эозин.*

Figure 4. *Tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 24th day of the experiment: A – area of the tibia with regenerate, B – area of regenerate with granulation tissue (1), with organized fibroreticular tissue (2), with typical woven bone (3) containing bone marrow cavities with insular disorganized fibroreticular tissue (4), with typical (5) and atypical (6) lamellar bone surrounding cavities with red bone marrow (7), C – area of granulation tissue with organized fibroreticular tissue, D – regenerate site containing typical and atypical lamellar bone surrounding bone marrow cavities with red bone marrow, 8 – muscle fiber in granulation tissue, 9 – empty lacuna. Staining: hematoxylin-eosin.*

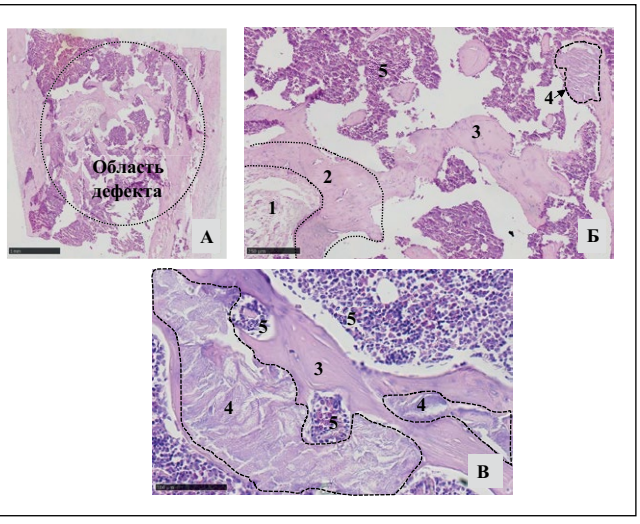


Рисунок 5. *Участок регенерата большеберцовой кости после нанесения в ней сквозного дырчатого дефекта на 45-е сутки эксперимента: А – участок большеберцовой кости с регенератом, Б – участок регенерата с организованной фиброретикулярной тканью (1), с типичной грубоволокнистой тканью (2), с типичной (3) и нетипичной (4) пластинчатой тканью, окружающими полости с красным костным мозгом (5), В – участок регенерата, содержащий типичную и нетипичную пластинчатую ткань, окружающую костно-мозговые полости с красным костным мозгом. Окраска: гематоксилин-эозин.*

Figure 5. *The tibial bone regeneration site after applying a hole defect in it on the 45th day of the experiment (A, B): A – area of the tibia with regenerate, B – area of regenerate with organized fibroreticular tissue (1), with typical woven bone (2), with typical (3) and atypical (4) lamellar bone surrounding cavities with red bone marrow (5), C – area of regenerate containing typical and atypical lamellar bone surrounding bone marrow cavities with red bone marrow. Staining: hematoxylin-eosin.*

На 15-е сутки эксперимента общая площадь регенерата составляет 10,210 [10,105;10,503] мм^2, площадь, занимаемая грануляционной тканью, – 0,770 [0,637;0,858] мм^2, фиброретикулярной тканью – 2,445 [2,308;2,508] мкм^2, грубоволокнистой костной тканью – 2,065 [1,987;2,165] мм^2, пластинчатой костной тканью – 2,160 [2,032;2,295] мм^2, костно-мозговыми полостями – 2,925 [2,768;3,052] мм^2, что в процентном выражении составляет соответственно 7%, 23%, 20%, 21%, 29% от общей площади регенерата. В сравнении с 10-ми сутками на 15-е сутки эксперимента общая площадь регенерата уменьшилась на 10,08% (p=0,004), площадь грануляционной ткани – на 17,30% (p=0,180), площадь фиброретикулярной ткани – на 2,51% (p=0,937). Площадь грубоволокнистой костной ткани увеличилась на 17,64% (p=0,013), пластинчатой костной ткани – уменьшилась на 40,22% (p=0,002), а площадь костно-мозговых пространств увеличилась на 13,55% (p=0,026).

Область дефекта на 24-е сутки, как и на 15-е сутки эксперимента, отличается от таковой на третьи и 10-е сутки отсутствием гематомы. Причем следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта. По структуре и расположению области грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей сходны с таковыми на 15-е сутки эксперимента. При этом в грануляционной ткани также были выявлены поодиночке расположенные мышечные волокна, в которых определяется исчерченность. Организованный слой фиброретикулярной ткани непосредственно граничит с типичной грубоволокнистой тканью, а островковый неорганизованный располагается в полостях последней.

Следует отметить, что на периферии регенерата определяются как типичная, так и нетипичная пластинчатая костная ткань (аналогичная морфологическая картина выявляется на 15-е сутки), а на месте последней остаются костно-мозговые полости, заполненные красным костным мозгом (**рисунок 4**).

На 24-е сутки эксперимента общая площадь регенерата составляет 10,430 [10,037;10,688] мм^2, площадь, занимаемая грануляционной тканью, – 0,655 [0,592;0,748] мм^2, фиброретикулярной тканью – 0,430 [0,405;0,485] мм^2, грубоволокнистой костной тканью – 0,575 [0,505;0,638] мм^2, пластинчатой костной тканью – 2,115 [2,092;2,242] мм^2, костно-мозговыми полостями – 6,505 [6,030;7,107] мм^2, что в процентном выражении составляет соответственно 6%, 4%, 6%, 21%, 63% от общей площади регенерата. В сравнении с 15-ми сутками на 24-е сутки эксперимента общая площадь регенерата увеличилась на 0,69% (p=0,818), площадь грануляционной ткани уменьшилась на 12,56% (p=0,296), площадь фиброретикулярной ткани – на 81,64% (p=0,002), площадь грубоволокнистой

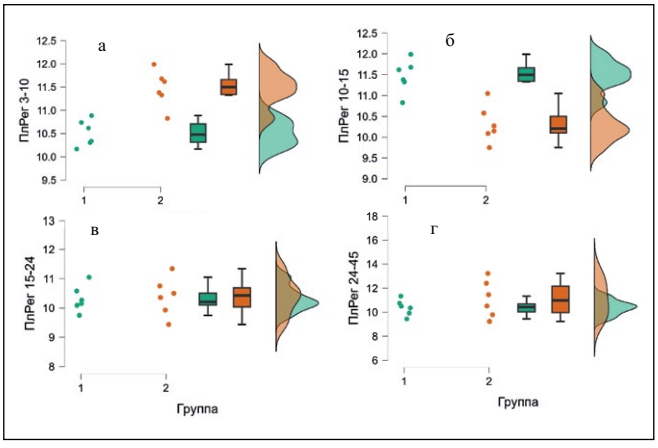


Рисунок 6. *График «Дождевые облака», отражающий динамику изменений площади регенерата большеберцовых костей в течение разных фаз репаративного остеогенеза (а – с 3 по 10 сутки, б – с 10 по 15 сутки, в – с 15 по 24 сутки, г – с 24 по 45 сутки).*

Figure 6. *"Rain cloud" graph reflecting the dynamics of changes in the area of tibial regenerate during different phases of reparative osteogenesis (a – from 3 to 10 days, b – from 10 to 15 days, c – from 15 to 24 days, d – from 24 to 45 days).*

костной ткани – на 62,41% (p=0,002), площадь пластинчатой костной ткани – на 0,62% (p=0,748), а площадь костно-мозговых пространств увеличилась на 224,79% (p=0,002).

Область дефекта на 45-е сутки эксперимента отличается от таковой на 24-е сутки отсутствием грануляционной ткани (**рисунок 5**). Причем следует отметить, что ткани регенерата формируются равномерно по всей окружности области дефекта. По структуре и расположению область фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей сходны с таковыми на 24-е сутки эксперимента.

На периферии регенерата определяются как типичная, так и нетипичная пластинчатая костная ткань (аналогичная морфологическая картина выявляется на 24-е сутки), а на месте последней остаются костно-мозговые полости, заполненные красным костным мозгом.

На 45-е сутки общая площадь регенерата составляет 10,990 [9,973;12,173] мм^2, площадь, занимаемая фиброретикулярной тканью, – 0,420 [0,368;0,495] мм^2, грубоволокнистой тканью – 0,400 [0,368;0,495] мм^2, пластинчатой тканью – 2,850 [2,732;3,042] мм^2, костно-мозговыми полостями – 7,320 [6,505;8,210] мм^2, что в процентном выражении составляет соответственно 4%, 4%, 26%, 66% от общей площади регенерата. В сравнении с 24-ми сутками на 45-е сутки общая площадь регенерата увеличилась на 6,95% (p=0,485) (**рисунок 6**), площадь фиброретикулярной ткани уменьшилась на 2,65% (p=0,873), площадь грубоволокнистой костной ткани – на 29,65% (p=0,009), площадь пластинчатой костной ткани увеличилась на 33,31% (p=0,002), а площадь костно-мозговых пространств – на 12,93% (p=0,240).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репаративный остеогенез имеет свои особенности течения при разных типах переломов костей. Результаты ручных и автоматизированных замеров могут значительно отличаться, поэтому важно учитывать вид оборудования для морфометрии, использованное программное обеспечение (далее – ПО) и тип окрашивания.

А.Т. Силантьева и соавт. (2003) дают оценку процесса образования регенерата, формирующегося между проксимальным и дистальным концами костей голени собак после их поперечного перелома на основании расчета коэффициента компактизации регенерата (доля корковой пластинки в поперечном срезе регенерата), коэффициента формы регенерата (соотношение поперечного размера регенерата и поперечного размера костного отломка), коэффициента структуры регенерата (доля костных отделов в общей площади регенерата), индекса плотности компактной и губчатой костной ткани (содержание вещества компактной и губчатой костной ткани на срезе регенерата). На основании данных показателей далее рассчитываются динамические параметры костеобразования: индекс содержания костного вещества в регенерате до начала формирования корковой пластинки и на этапе ее формирования [6].

В.В. Анников и соавт. (2005) моделировали поперечный перелом костей голени у кроликов и при помощи окулярной сетки на гистологических срезах определяли отношение объема образованной кости к таковому в других типах тканей (соединительной, хрящевой), относительную площадь, занимаемую последними, отношение протяженности костных трабекул, занятых активными остеобластами, к их общей протяженности, а также его клеточный состав (количество гистиоцитов, фибробластов, общее число остеобластов, клеток воспалительного ряда) [7].

Н.В. Дедух и соавт. (2009) на модели сквозного дырчатого дефекта в дистальном метафизе бедренной кости крыс методом морфометрии по Г.Г. Автандилову предлагают определять количество тканевых базофилов, нейтрофилов, плазмоцитов, лимфоцитов, фибробластов, малодифференцированных клеток на 1, 2, 3-е сутки после создания перелома и площадь грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой костной, пластинчатой костной тканей, материнской кости и детрита, костного мозга на 5, 7, 14, 21, 28-е сутки [8].

А.В. Слисаренко и соавт. (2013) оценивали морфофункциональное состояние регенерата на 7, 15 и 24-е сутки после нанесения дырчатого дефекта в середине диафиза большеберцовых костей путем измерения таких цито- и гистоморфометрических параметров, как процент фибробластов, макрофагов, лимфоцитов, плазмоцитов, нейтрофилов, малодифференцированных клеток, среди общего числа клеток, а также процентное содержание грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной тканей. Морфометрические замеры проводили в компьютерной программе SEO imageLab на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Романовскому – Гимзе [9].

Н.О. Ашукина и соавт. (2013) на окрашенных гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, гистологических срезах регенерата, формирующегося в дырчатом дефекте середины диафиза бедренной кости крыс, при помощи квадратно-сетчатой окулярной вставки микроскопа определяли относительную площадь гематомы, костной, фиброретикулярной, грануляционной тканей и костного

мозга и далее рассчитывали их процентное отношение к общей площади всех тканей в области дефекта. Измерения проводили на 3, 7, 14 и 21-е сутки после создания модели перелома бедренной кости [10].

В.Ю. Лебединский и соавт. (2015), И.Н. Михайлов и соавт. (2015) в эксперименте на кроликах предлагают рассчитывать следующие морфометрические параметры дистракционного регенерата локтевой и лучевой костей: относительный объем сосудов и тканевых структур с вычислением в последних количества клеток и межклеточного вещества (с расчетом оссифицированных и неоссифицированных структур). Авторами предложены такие морфометрические индексы, как сосудисто-тканевое отношение, клеточно-тканевое отношение, индекс оссификации. Первые два индекса представляют собой соответственно отношение относительного объема сосудов и клеток к количеству тканевых структур, а третий – отношение числа оссифицированных структур к неоссифицированным. В последних определяли количество клеток и межклеточного вещества. Измерения проводили при помощи окулярной сетки и системы анализа изображений на срезах, окрашенных гематоксилин-эозином [11–13].

П.Е. Ковальчук и соавт. (2015) после моделирования перелома в проксимальном метафизе бедренной кости путем нанесения сквозного дырчатого дефекта предлагают определять процент заполнения дефекта новообразованной костной тканью на 7, 15, 30-е сутки репаративного остеогенеза. Данный параметр авторы определяли планиметрично на цифровом изображении гистологического среза с помощью измерительной сетки и выражали в процентах [14].

О.В. Кореньков (2016) для оценки заживления дырчатого дефекта в диафизе большеберцовых костей крыс предлагает определять отношение площади костной и соединительной тканей к общей площади костного дефекта с использованием программ анализа изображений «Видео-Тест» и «Видео-Размер». Анализ осуществлялся на 15 и 30-е сутки после перелома на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином [15].

М.С. Шпаковский и соавт. (2016) в качестве морфометрических параметров оценки заживления перелома шейки бедренной кости кроликов предлагают измерять площадь поверхности костных трабекул, численную плотность остеобластов, остеоцитов, остеокластов, сосудов, пролиферирующих остеобластов, клеток эндотелия. Замеры осуществлялись на 7, 14, 30, 60-е сутки после операции на срезах, окрашенных гематоксилин-эозином и по Ван Гизону, с использованием программы Axioplan 2 imaging (Carl Zeiss, Германия) [16].

В.Д. Шищук и соавт. (2018) на третьи сутки после создания сквозного дефекта в середине диафиза большеберцовых костей крыс предлагают осуществлять замер клеточного состава регенерата, а именно количества фибробластов, нейтрофилов, лимфоцитов, плазмоцитов, макрофагов, малодифференцированных клеток, а на 15, 24-е сутки – процентного содержания грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой тканей. В последних двух осуществлялся замер толщины костных трабекул в центре и на периферии регенерата, а также общей площади и диаметра сосудов во всех из них. Морфометрические замеры осуществлялись с помощью программ «Видео-Тест 5,0» и «Видео-Размер 5,0» на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином (15, 24 сутки) и по Романовскому – Гимзе (третьи сутки) [17].

Е.Н. Горбач (2019) изучала морфометрические параметры кровеносных сосудов проксимального и дистального костных отломков, аналогичных отделов регенерата и зоны между ними у собак после моделирования поперечного перелома середины диафиза большеберцовых костей. На гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, орсеином по Тенцеру – Унну, при помощи программы «ВидеоТесТ-Морфология 4.0» (Россия) измеряла диаметр сосудов и численную плотность сосудов артериального и венозного типа, определяла количество артерий, артериол, венул и вен [18].

Д.И. Сучков и соавт. (2019) моделировали окончатый дефект в средней трети бедренной кости крыс и измеряли такие параметры, как количество сосудов, количество и соотношение клеток остеоцитарного дифферона (остеоциты, остеобласты, остеокласты), площадь костного мозга, волокнистой ткани, количество клеток воспалительного ряда и клеток инородных тел. Измерения авторами проведены в программе ImageJ (NIH, США) на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, на 14, 21, 28-е сутки после моделирования перелома [19].

Э.А. Надыров и соавт. (2019) предлагают осуществлять замер таких морфометрических параметров регенерата большеберцовых костей крыс, как площадь некрозов, грануляционной ткани, костных трабекул на гистологических срезах, окрашенных гематоксилин-эозином [20].

Анализ современной научной литературы показал отсутствие вплоть до настоящего времени единого подхода к методике оценки заживления переломов трубчатых костей, что можно связать с выбором исследователями различных биологических объектов для изучения (моделирования), способов моделирования переломов, методических подходов к морфометрии, разных сроков для изучения формирующегося регенерата. В ранние сроки после перелома (на третьи сутки) проводимые измерения касаются гематомы и ее клеточного состава, а в остальные сроки (10-е сутки и далее) – параметров формирующихся и постепенно замещающих друг друга тканей (грануляционной, фиброретикулярной, грубоволокнистой и пластинчатой костной) и их структурных компонентов.

Грануляционная ткань является разновидностью соединительной ткани, которая развивается на месте фибринового сгустка, начиная с периферических отделов гематомы. Ее основными клетками являются фибробласты, миофибробласты, происходящие как из рядом расположенных соединительных тканей, так и дифференцирующиеся из клеток-предшественников или мезенхимальных стволовых клеток, мигрирующих в зону перелома. Аморфное вещество грануляционной ткани характеризуется высокой степенью гидратации, в котором коллагеновые волокна состоят из коллагена третьего типа (более быстрый синтез, но меньшая механическая прочность) без присутствия эластических волокон. Наряду с формированием аморфного вещества и коллагеновых

волокон происходит новообразование кровеносных капилляров [21].

Далее в процессе заживления перелома из-за пролиферации клеток фибробластического дифферона и постепенного созревания коллагеновых волокон (замещение коллагена третьего типа первым типом) формируется фиброретикулярная ткань, представленная беспорядочно ориентированными тяжами из данных клеток и волокон. В периферических отделах регенерата по мере течения процесса остеорепарации появляются участки грубоволокнистой костной ткани, которые характеризуются упорядоченным расположением разных по толщине пучков коллагеновых волокон, ориентированных вдоль силовых линий кости. Они являются основой формирования трабекул грубоволокнистой костной ткани, в которых число остеоцитов и размер лакун, в которых они локализуются выше, чем в зрелой пластинчатой костной ткани. Если между формирующимися трабекулами грубоволокнистой костной ткани пространства выполнены фиброретикулярной тканью, то в пластинчатой аналогичные полости заполнены костным мозгом [22].

Анализ определяемых авторами гистоморфометрических параметров в разные сроки репаративного остеогенеза показывает их важность в количественной оценке процесса заживления перелома трубчатой кости. Динамика изменений таких параметров, как количество фибробластов, малодифференцированных клеток в области гематомы среди общего количества клеток, численная плотность сосудов, а также процентное содержание формирующихся грануляционной ткани, а затем фиброретикулярной, грубоволокнистой костной и пластинчатой костной тканей, отражает нормальный, взаимосвязанный ступенчатый процесс формирования регенерата от ранних сроков к поздним, и выключение из процесса какого-то одного компонента обязательно приводит к количественным изменениям других. Так, нарушение нормального кровоснабжения области перелома ведет к изменению направления остеогенеза в сторону формирования хрящевой ткани, не обладающей теми прочностными характеристиками, какие есть у зрелой костной ткани. В настоящей работе установлено наличие мышечных волокон с поперечной исчерченностью в структуре грануляционной ткани, которые предположительно задействованы в ограничении и уменьшении области гематомы из-за своих сократительных свойств, а также могут обеспечивать недостающую коллагену третьего типа механическую прочность грануляционной ткани.

Немаловажная роль других клеток гематомы в процессах структурной реорганизации гематомы. Макрофаги также, как и лимфоциты, синтезируют и секретируют ангиогенные и клеточные ростовые факторы, инициирующие фиброплазию и новообразование кровеносных сосудов в области перелома. Эндотелиальные клетки могут выступать источником развития клеток – предшественников остеогенной линии, выделяют эндотелиальные факторы роста, стимулирующие их пролиферацию. Также эндотелиальные клетки, как и макрофаги, выделяют тромбоцитарный фактор роста, стимулирующий пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена, хемотаксис мезенхимальных стволовых и клеток воспалительной линии. Следует учитывать и роль макрофагов наряду с нейтрофилами в фагоцитозе клеточного детрита и бактерий в области перелома [23]. Исходя из этого, подсчитываемое количество указанных выше типов клеток среди общей популяции клеток гематомы является индикатором интенсивности процесса структурной перестройки гематомы и формирования тканеспецифических структур.

Известно, что после травмы область перелома окружена скоплениями активированных тромбоцитов, которые высвобождают фактор роста тромбоцитов, эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1 и 2, трансформирующий фактор роста-β. Первый и последний стимулируют хемотаксис, пролиферацию и дифференцировку клеток остеогенной линии [24].

В формирующейся грубоволокнистой костной, а затем пластинчатой костной тканях важную информацию о процессе новообразования костной ткани в области перелома дает динамика изменений таких параметров, как количество и соотношение клеток остеоцитарного дифферона (остеоциты, остеобласты, остеокласты). В частности, примером основного критерия баланса новообразования и костной резорбции может служить отношение площади, занимаемой остеокластами, к площади, занимаемой остеобластами, а также отношение количества остеобластов к количеству остеокластов [25].

ВЫВОДЫ

1. Исследование регенерата большеберцовой кости половозрелых крыс микроскопически характеризуется наличием гематомы на 3–10-е сутки, а также грануляционной ткани – на 3–24-е сутки, фиброретикулярной, грубоволокнистой тканей – на 3–45 сутки и пластинчатой ткани – на 10–45 сутки репаративного остеогенеза.

2. Полученные собственные данные о фактических значениях их площадей на 3, 10, 15, 24, 45-е сутки после моделирования перелома, их процентных отношениях к общей площади регенерата и динамике их изменений от одного срока к другому согласовываются с имеющейся в литературе информацией о количественной оценке костного регенерата и дополняют ее.

3. Наряду с общеизвестными структурами регенерата в его грануляционной ткани выявлены мышечные волокна. В связи с особенностями структурной организации фиброретикулярной, грубоволокнистой, пластинчатой тканей и их локализацией в регенерате предложено выделить в первой организованный и неорганизованный слои, а в остальных – типичный и нетипичный (разрушающийся) компоненты. В перспективе планируется предложить способы их количественной оценки и рекомендовать их включение в протокол гистоморфометрии костного регенерата, что будет иметь важное значение для фундаментальной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено комиссией по биоэтике ГУ «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» (протокол №2 от 25.03.2022 г.).	***Ethical expertise.*** State Establishment "Sent Luke Lugansk State Medical University", Bioethics Commission, 25.03.2022, Protocol No. 2.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Морозов В.Н. – разработка концепции, дизайна исследования, редактирование текста статьи. Печерская В.П., Новик Е.С. – поиск и анализ литературы, проведение эксперимента, интерпретация результатов гистологического исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи. Морозова Е.Н. – участие в гистологической обработке образцов, написании и редактировании статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Morozov V.N.: development of the concept, design of the study, editing of the text of the article. Pecherskaya V.P., Novik E.S.: search and analysis of literature, conducting an experiment, interpretation of results of histological research, statistical data processing, writing of the text of the article. Morozova E.N.: participation in histological processing of samples, writing and editing of the article. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shcherbak NP, Mansurov DSh, Dorofeev YuL, et al. Features of the organization of traumatological care in the regions of the Russian Federation (A Scientific Review). *Physical and Rehabilitation Medicine*. 2021;3(3):62-72. [Щербак Н.П., Мансуров Д.Ш., Дорофеев Ю.Л., и др. Особенности организации травматологической помощи в регионах Российской Федерации. *Физическая и реабилитационная медицина*. 2021;3(3):62-72]. DOI: 10.26211/2658-4522-2021-3-3-62-72

2. Vasilyeva LS, Slivnitsyna NV, Shevchenko OI, et al. Clinical and psychological features of combined trauma in participants of military actions. *Polytrauma*. 2024;2:55-61. [Васильева Л.С., Сливницына Н.В., Шевченко О.И., и др. Клинико-психологические особенности сочетанной травмы участников военных действий. *Политравма*. 2024;2:55-61]. DOI: 10.24412/1819-1495-2024-2-55-61

3. Mikhanov VA, Kolosova NI, Polyakova VS, et al. The method to measure the evolution healing fractures of the tubular bones of rats in the experiment. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(1):58-62. [Миханов В.А., Колосова Н.И., Полякова В.С., и др. Способ количественной оценки динамики заживления переломов трубчатых костей крыс в эксперименте. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(1):58-62]. DOI: 10.18499/2225-7357-2017-6-1-58-62

4. Luzin VI, Ivchenko DV, Pankrat'ev AA. A technique for modeling bone defects in laboratory animals. *Ukraïns'kij medichnij al'manah*. 2005;8(2):162. (In Russ.). [Лузин В.И., Ивченко Д.В., Панкратьев А.А. Методика моделирования костного дефекта у лабораторных животных. *Український медичний альманах*. 2005;8(2):162].

5. Korzh NA, Deduh NV. Reparative bone regeneration: a modern view of the problem. Stages of regeneration. *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. 2006;1:76-84. (In Russ.). [Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2006;1:76-84].

6. Silant'eva TA, Chirkova AM, Erofeev SA. Method of histomorphometric examination of distractive osteogenesis. Patent RF №2213963 C2, published Date of publication. 10.10.2003. (In Russ.). [Силантьева Т.А., Чиркова А.М., Ерофеев С.А. Способ гистоморфометрического исследования дистракционного остеогенеза. Патент РФ №2213963 С2, опубл. 10.10.2003].

7. Annikov VV, Slesarenko NA. Experimental research on the possibility of optimizing of reparative osteogenesis. *Veterinarnaja praktika*. 2005;1:14-18. (In Russ.). [Анников В.В., Слесаренко Н.А. Морфометрическая характеристика костного регенерата при его оптимизации с помощью аллопланта. *Ветеринарная практика*. 2005;1:14-18].

8. Dєduh NV, Nikol'chenko OA. Bone regeneration in Alimentary osteoporosis (experimental study). *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. 2009;2(575):34-40. (In Ukrainian). [Дєдух Н.В., Нікольченко О.А. Регенерація кістки при аліментарному остеопорозі (експериментальне дослідження). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2009;2(575):34-40].

9. Slisarenko OV, Bumeister VI. Reparative Osteogenesis under Dehydration. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2013;16(1-1):222-224. [Слисаренко А.В., Бумейстер В.И. Течение репаративного остеогенеза в условиях обезвоживания организма. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(1-1):222-224].

10. Ashukina NO, Diedukh NV, Geleta MM. Features of reparative osteogenesis in femur diaphyseal defects under condition of hypothyroidism modeling. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2013;16(1-1):9-12. (In Ukrainian). [Ашукіна Н.О., Дєдух Н.В., Гелета М.М. Особливості репаративного остеогенезу в діафізарних дефектах стегнових кісток щурів за умов моделювання гіпотиреозу. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;16(1-1):9-12].

11. Lebedinskiy VYu, Puseva ME, Netesin ES, et al. Dynamics of quantitative parameters of regeneration in the experiment. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. 2015;137(6):98-100. [Лебединский В.Ю., Пусева М.Э., Нетесин Е.С., и др. Динамика количественных параметров регенерации в эксперименте. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2015;137(6):98-100].

12. Lebedinskiy VYu, Puseva ME, Netesin ES, et al. Qualitative characteristics of distraction forelimb bone graft in rabbits in experiment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):62-65. [Лебединский В.Ю., Пусева М.Э., Нетесин Е.С., и др. Количественная характеристика дистракционного регенерата костей предплечья кролика в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):62-65]. URL: https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/116

13. Mikhailov IN, Lebedinskiy VYu, Puseva ME, et al. Distraction forearm bone graft characteristics in experiment with stimulation of biologically active points. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):66-71. [Михайлов И.Н., Лебединский В.Ю., Пусева М.Э., и др. Характеристика дистракционного регенерата костей предплечья в эксперименте при стимуляции БАТ. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;5(105):66-71]. URL: https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/117

14. Kovalchuk PYe, Hasko MV, Tuliuliuk SV. Reparative osteogenesis in normal conditions and in micronutrient iodine and selenium deficiency. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal*. 2015;3(67):61-64. (In Ukrainian). [Ковальчук П.Е., Гаська М.В., Тулюлюк С.В. Репаративний остеогенез у нормі та за умов дефіциту мікроелементів йоду та селену. *Международный эндокринологический журнал*. 2015;3(67):61-64].

15. Korenkov OV. Morphological peculiarities of bone healing in the place of experimental cortical defect of long bone of rats in the conditions of natural hydroxyapatite implantation. *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*. 2016;1(602):84-88. [Кореньков О.В. Морфологічні особливості загоєння дефекту коркового шару довгої кістки щурів за умов імплантації природного гідроксилапатиту. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2016;1(602):84-88]. DOI: 10.15674/0030-59872016184-88

16. Shpakovskiy MS, Budaev AV, Razumov AS, et al. Cytomorphometric and immunohistochemical results of regenerate bone after intraosseous injection of the drug "Perftoran" at the osteosynthesis of femoral neck fractures (experimental study). *Journal of New Medical Technologies*. 2016;1:127-134. [Шпаковский М.С., Будаев А.В., и др. Результаты цитоморфометрического и иммуногистохимического исследований костного регенерата после внутрикостного введения препарата «Перфторан» при остеосинтезе переломов

шейки бедренной кости (экспериментальное исследование). *Вестник новых медицинских технологий*. 2016;1:127-134]. DOI: 10.12737/18566

17. Shyshchuk VD, Redko SI, Ogienko MN, et al. Disturbances of Reparative Osteogenesis in the Hypovolemia and their Correction in Experiment. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(5):526-534. [Шищук В.Д., Редько С.И., Огиенко М.Н., и др. Нарушения репаративного остеогенеза при дегидратации и их коррекция в эксперименте. *Новости хирургии*. 2018;26(5):526-534]. DOI: 10.18484/2305-0047.2018.5.526

18. Gorbach YeN. Morphometric analysis of blood vessels of tibial regenerate in tibia automatic lengthening at an increased rate. *Morphology*. 2018;153(1):33-38. [Горбач Е.Н. Морфометрический анализ сосудов регенерата большеберцовой кости при автоматическом удлинении голени с повышенным темпом. *Морфология*. 2018;153(1):33-38]. DOI: https://doi.org/10.17816/morph.398184

19. Suchkov DI, Pavlov AV, Vinogradov AA, et al. Bone Regeneration in the Application of a New Device for Osteosynthesis in the Experiment. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):155-161. [Сучков Д.И., Павлов А.В., Виноградов А.А., и др. Морфологические особенности костного регенерата при применении нового устройства для погружного остеосинтеза в эксперименте. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(1):155-161]. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.1.24

20. Nadyrov EA, Nikolaev VI, Kirilenko SI, et al. The Morphological Characteristics of Bone Tissue Regeneration in the Application of Bone Grafting Auto-Mixture. *Health and Ecology Issues*. 2019;4(62):57-62. [Надыров Э.А., Николаев В.И., Кириленко С.И., и др. Морфологическая характеристика регенерации костной ткани при использовании трансплантационной костной аутосмеси. *Проблемы здоровья и экологии*. 2019;4(62):57-62].

21. Nikonorova VG, Krishtop VV, Rumyantseva TA. Granulation tissue as a type of connective tissue (review). *Journal of Medical and Biological Research*. 2022;10(2):167-179. [Никонорова В.Г., Криштоп В.В., Румянцева Т.А. Грануляционная ткань как разновидность соединительных тканей (обзор). *Журнал медико-биологических исследований*. 2022;10(2):167-179]. DOI: 10.37482/2687-1491-Z098

22. Guliuk AG, Zhelnin EV. Relationship of osteogenesis markers with processes of posttraumatic regeneration of alveolar bone. *Fundamental research*. 2013;7-3:534-539. [Гулюк А.Г., Желнин Е.В. Взаимосвязь маркеров остеогенеза и процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости у крыс. *Фундаментальные исследования*. 2013;7-3:534-539]. URL: https://fundamental-research.ru/en/article/view?id=32050

23. Remedios A. Bone and bone healing. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1999;29(5):1029-44. DOI: 10.1016/s0195-5616(99)50101-0

24. Serbest S, Tiftikci U, Tosun HB, et al. Is there a relationship between fracture healing and mean platelet volume? *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:1095-1099. DOI: 10.2147/TCRM.S108790

25. Volkov AV, Bolshakova GB. Bone histomorphometry in regenerative medicine. *Clinical and Experimental Morphology*. 2013;3(7):65-72. [Волков А.В., Большакова Г.Б. Гистоморфометрия костной ткани в регенеративной медицине. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2013;3(7):65-72].

Оригинальное исследование | Original research
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM646547

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Оценка морфологической структуры децеллюляризованной человеческой амниотической мембраны

К.Е. Кучук[2], Л.Т. Волова[1], И.В. Новиков[1], Е.С. Милюдин[1]

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)
[2]ГБУЗ «СОКОБ имени Т.И. Ерошевского» (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – изучить морфологическую структуру лиофилизированной амниотической мембраны, предварительно подвергнутой децеллюляризации физическим методом.

Материал и методы. Экспериментальное исследование сохранности анатомической структуры лиофилизированной амниотической мембраны (АМ) было выполнено на четырех группах фрагментов амниотической мембраны. Первая группа – АМ, пропитанная глицерином и высушенная над силикагелем; вторая группа – АМ, пропитанная глицерином и обработанная ультразвуком, лиофилизированная; третья группа – АМ, обработанная ультразвуком и лиофилизированная; четвертая группа – нативная АМ, не консервированная.

Выполнено изучение биоматериала с помощью световой микроскопии и сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. Физические методы воздействия на биологическую ткань ожидаемо оказывают влияние на жизнеспособность клеток и позволяют получить полностью децеллюляризованную амниотическую мембрану. Дополнительная обработка АМ глицерином перед физическим воздействием с целью децеллюляризации достоверно не способствует сохранению клеточных структур. При этом необходимо отметить, что в амниотической мембране, пропитанной глицерином, после физического воздействия сохраняется значимо больше фрагментов мембран эпителиальных клеток и более сохранна базальная мембрана.

Выводы. Разработанный нами метод децеллюляризации с использованием физических методов не подразумевает внесения в обрабатываемый биоматериал каких-либо химических веществ, которые впоследствии могут оказать непредсказуемое воздействие на окружающие имплантированную АМ регенерирующие ткани. Также консервация АМ предложенным способом лиофилизации позволяет получить морфологически целостный, эластичный и прочный биоматериал для регенеративной медицины.

Ключевые слова: амниотическая мембрана, децеллюляризация, лиофилизация, морфология лиофилизированной амниотической мембраны.
Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Кучук К.Е., Волова Л.Т., Новиков И.В., Милюдин Е.С. **Оценка морфологической структуры децеллюляризованной человеческой амниотической мембраны.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):188-194.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM646547

Сведения об авторах
Кучук К.Е. – врач-офтальмолог, заведующая отделением заготовки и консервации тканей.
ORCID: 0009-0003-2986-5913
E-mail: kuchukke@rambler.ru
Волова Л.Т. – д-р мед. наук, профессор, директор НИИ «БиоТех».
ORCID: 0000-0002-8510-3118
E-mail: l.t.volova@samsmu.ru
Новиков И.В. – канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии имени академика РАН А.Ф. Краснова.
ORCID: 0000-0002-6855-6828
E-mail: p111aa@yandex.ru
***Милюдин Евгений Сергеевич** – д-р мед. наук, доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий.
ORCID: 0000-0001-7610-7523
E-mail: e.s.milyudin@samsmu.ru
Автор для переписки

Список сокращений
АМ – амниотическая мембрана.

Получено: 23.01.2025
Одобрено: 21.03.2025
Опубликовано: 10.04.2025

Morphological evaluation of decellularized lyophilized amniotic membrane

Kseniya E. Kuchuk[2], Larisa T. Volova[1], Iosif V. Novikov[1], Evgenii S. Milyudin[1]

[1]Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)
[2]Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – to study the morphological structure of lyophilized amniotic membrane preliminarily subjected to physical decellularization.

Material and methods. An experimental study of the preservation of the anatomical structure of lyophilized amniotic membrane was performed on four groups of amniotic membrane fragments. Group 1: AM impregnated with glycerin and dried over silica gel; Group 2: AM impregnated with glycerin, treated ultrasonically and lyophilized; Group 3: AM treated ultrasonically and lyophilized; Group 4: native AM without preservation. The biomaterial was studied using light microscopy and scanning electron microscopy.

Results. Physical methods of influencing biological tissue have an expected effect on cell viability and allow obtaining a completely decellularized amniotic membrane. Additional treatment with glycerol before physical action on biological tissue for the purpose of decellularization does not have a significant effect on the preservation of cellular structures. It should only

be noted that in the amniotic membrane impregnated with glycerol, more fragments of epithelial cell membranes are preserved and the basement membrane is more preserved.
Conclusion. The decellularization method developed by us using physical methods does not introduce any chemicals into the processed biomaterial that can have an unpredictable effect on regenerating tissues. Preservation of the amniotic membrane by lyophilization allows obtaining a morphologically integral, elastic and durable biomaterial.
Keywords: amniotic membrane, decellularization, lyophilization, morphology of lyophilized amniotic membrane.
Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Kuchuk KE, Volova LT, Novikov IV, Milyudin ES. **Morphological evaluation of decellularized lyophilized amniotic membrane.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):188-194. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM646547

Information about authors
Kseniya E. Kuchuk – MD, ophthalmologist, head of the tissue procurement and preservation department.
ORCID: 0009-0003-2986-5913
E-mail: kuchukke@rambler.ru
Larisa T. Volova – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Director of the "BioTech" Research Institute.
ORCID: 0000-0002-8510-3118
E-mail: l.t.volova@samsmu.ru
Iosif V. Novikov – MD, Cand. Sci. (Medicine), assistant of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov.
ORCID: 0000-0002-6855-6828
E-mail: p111aa@yandex.ru
***Evgenii S. Milyudin** – MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate professor, Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with a course in Medical Information Technologies.
ORCID: 0000-0001-7610-7523
E-mail: e.s.milyudin@samsmu.ru
Corresponding Author

Received: 23.01.2025
Accepted: 21.03.2025
Published: 10.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

В регенеративной медицине широко применяется один из уникальнейших биоматериалов – это амниотическая мембрана (АМ), образованная монослоем эпителиальных клеток на базальной мембране и стромы, состоящей из трех слоев. Содержащиеся во всех слоях АМ биологически активные вещества обеспечивают активацию регенераторных процессов, пролиферацию клеток, а также ускоряют их миграцию [1–4]. Однако перед применением донорский биоматериал подвергается обязательной предварительной обработке. Прежде всего АМ отмывают от сгустков крови и слизи на ее поверхности. Данные мероприятия являются общепринятыми. Выполняемая далее обработка АМ различными химическими веществами с целью дезинфекции (в данном случае именно дезинфекции!), защиты биоматериала от избыточного повреждения в ходе консервации и последующей консервации по-разному оцениваются исследователями в плане необходимости, эффективности и влияния на сохранность биологически активных веществ в биоматериале [5]. Многие специалисты предпочитают использовать нативную либо криоконсервированную АМ, так как в данных случаях сохраняются жизнеспособными клетки и практически не повреждается анатомическая структура биоматериала [6–9]. Но поскольку нативную АМ хранить невозможно и есть вероятность использования инфицированного материала, методом выбора для использования АМ в регенеративной медицине является криоконсервация.

Однако необходимо отметить, что применение химических веществ при криоконсервации в средах, содержащих глицерин, использование антибактериальных препаратов при дезинфекции, а также замораживание и размораживание могут значительно изменить как структуру, так и жизнеспособность криоконсервированной АМ [9]. Другие распространенные методы консервации АМ, а именно высушивание над силикагелем либо лиофилизация, подразумевают полную потерю жизнеспособности клеточных элементов, децеллюляризацию и возможное нарушение морфологической структуры с сохранением анатомической целостности биоматериала [10, 11], что многие авторы считают одним из важнейших факторов успешного применения при реконструктивных операциях [11–13].

При создании тканеинженерных комплексов исследователи предпочитают в качестве биологической подложки для культивированных клеток децеллюляризованную АМ. Децеллюляризация – это процесс, направленный на удаление клеток из ткани с сохранением внеклеточного матрикса и трехмерности ее структуры [7, 14, 15], с использованием различных методов воздействия на клетки. Все методы децеллюляризации в зависимости от основного воздействующего фактора можно разделить на три типа – физические, химические и биологические. Физические методы присутствуют в большинстве протоколов предварительной обработки ткани. Они подразумевают применение ротаторов, шейкеров или камер прямой перфузии, позволяющих ускорить процесс обмена жидкости, воздействующей на клеточные мембраны, с целью разрушения клеток и их ядер. Но чаще исследователи используют химические агенты – анионное поверхностно-активное вещество додецилсульфат натрия, обладающий способностью денатурировать белки и растворять клеточные мембраны. Также специалисты используют органические кислоты, в частности, периуксусную кислоту, которая разрушает и удаляет нуклеиновые кислоты. Для децеллюляризации биоматериала возможно использование спиртов и хелатирующих агентов [16, 17].

Наиболее простым физическим методом децеллюляризации является процесс многократного замораживания и оттаивания, при котором происходят разрушение клеточных мембран кристаллами льда и соответственно потеря клетками жизнеспособности. Также к физическим методам можно отнести погружение в гипертонический раствор, что приводит к осмотическому стрессу и повреждению мембран клеток [17, 18]. Но наиболее эффективным физическим методом децеллюляризации является ультразвуковое воздействие, поскольку высокая эффективность повреждения клеточных структур звуковой энергией дополняется механическим очищением биоматериала от клеточного мусора [14].

ЦЕЛЬ

Изучение морфологической структуры лиофилизированной амниотической мембраны, предварительно подвергнутой децеллюляризации физическим методом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование сохранности анатомической структуры лиофилизированной амниотической мембраны было выполнено на четырех группах фрагментов амниотической мембраны. Биоматериал после отмывки в проточной воде от сгустков крови разрезался на фрагменты размером 1х1 см и распределялся на четыре группы. Первая группа – 10 фрагментов – амниотическая мембрана пропитывалась глицерином и помещалась на рамках над силикагелем и осуществлялось высушивание; вторая группа – 12 фрагментов – амниотическая мембрана пропитывалась глицерином и обрабатывалась низкочастотным ультразвуком при частоте 24–40 кГц в ультразвуковой ванне «Сапфир» ТТК (ООО «Сапфир», Москва, Россия) с последующей лиофилизацией; третья группа – 10 фрагментов – амниотическая мембрана обрабатывалась низкочастотным ультразвуком на частоте 24–40 кГц в ультразвуковой ванне «Сапфир» ТТК (ООО «Сапфир», Москва, Россия) и без предварительного пропитывания глицерином подвергалась лиофилизации.

Четвертая (контрольная) группа – 10 фрагментов нативной амниотической мембраны, которые исследовались без дополнительной обработки и консервации.

Лиофилизацию материала (вакуумную сушку сублимацией) проводили с использованием сублимационной установки ALPHA2-4LSC (Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, Остероде-ам-Харц, Германия).

Морфологические исследования проводились после фиксации биоматериала в 12% нейтральном растворе формалина, проводки через батарею спиртов и заливки в целлоидин. Выполнялось не менее 500 срезов с разных образцов биоматериала. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином или пикрофуксином по Ван Гизону. Анализ изображений окрашенных препаратов производили с помощью системы визуализации на основе исследовательского микроскопа Olympus BX41 (“Olympus”, Япония), цветной цифровой камеры “ProgRes CF” и стационарного компьютера с программным обеспечением «Морфология 5.2» («ВидеоТесТ», Россия).

Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) амниотической мембраны после консервации выполнялась с использованием растрового электронного микроскопа JEOLJSM-6390 A Analysis Station (Япония). Для данного исследования фрагменты биоматериала фиксировали 2,5% водным раствором глутарового альдегида, далее осуществляли проводку через батарею спиртов. После проведения через раствор этанола в возрастающей концентрации и сушки при комнатной температуре в течение 24 часов на биоматериал напылялось золото или углерод для улучшения требуемой поверхностной электропроводности при выполнении сканирующей электронной микроскопии.

Полученные результаты обрабатывались статистическими методами пакета SPSS_Statistics.

Работа была выполнена с разрешения комитета по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (выписка из протокола №206 от 18 марта 2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выбор действующего агента для децеллюляризации нами определен исходя из анатомо-гистологического строения и размеров биоматериала. В частности, низкочастотное ультразвуковое воздействие позволяет удалять элементы крови, а волновое воздействие и кавитация, вероятно, могут повреждать все клеточные структуры амниотической мембраны, поскольку толщина нативного биоматериала не более 0,5 мм. Учитывая, что в настоящее время критерии эффективности децеллюляризации не определены, нами изготавливались морфологические препараты. Мы считаем, что децеллюляризованные донорские органы не должны содержать неповрежденные клетки и клеточные компоненты.

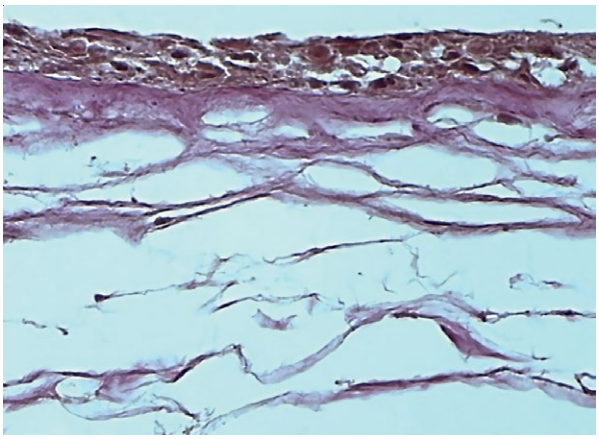


Рисунок 1. *Препарат нативной амниотической мембраны. Окраска пикрофуксином. Ув. х400.*

Figure 1. *Native amniotic membrane preparation. Stained with picrofuchsin. Magnification x400.*

Макроскопически биоматериал всех трех опытных групп был внешне похож на лист папиросной бумаги, эластичный и бархатистый на ощупь. Необходимо отметить, что образцы третьей группы лиофилизированной амниотической мембраны без пропитывания глицерином оказались с более матовой и неоднородной поверхностью, чем образцы первой и второй групп, предварительно пропитанные глицерином.

Морфологический препарат нативной амниотической мембраны демонстрирует полностью сохранный эпителиальный слой с жизнеспособными клетками, множеством пиноцитарных пузырьков (**рисунок 1**). К базальной мембране прилежит компактный слой, состоящий из плотно переплетенных коллагеновых волокон, слой фибробластов – рыхлый с расположенными в переплетениях ретикулярных волокон фибробластами. Спонгиозный слой

Рисунок 2. *Препарат амниотической мембраны, консервированной путем высушивания над силикагелем после предварительной обработки глицерином. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х400.*

Figure 2. *Amniotic membrane preparation preserved by drying over silica gel after preliminary treatment with glycerol. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x400.*

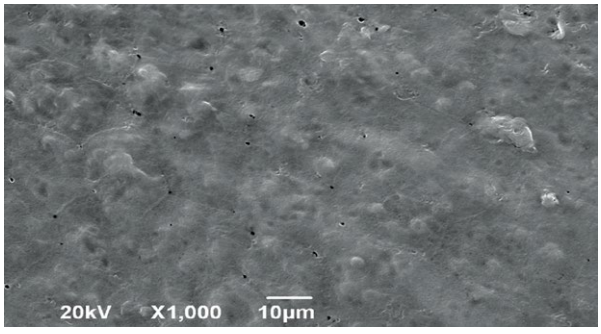


Рисунок 3. *Электронно-микроскопическое изображение амниотической мембраны в сканирующем электронном микроскопе. Эпителиальная поверхность препарата амниотической мембраны силиковысушенной с предварительным пропитыванием глицерином. Ув. х1000.*

Figure 3. *Electron microscopic image of the amniotic membrane in a scanning electron microscope. Epithelial surface of the amniotic membrane preparation dried with silica and pre-impregnated with glycerol. Magnification x1000.*

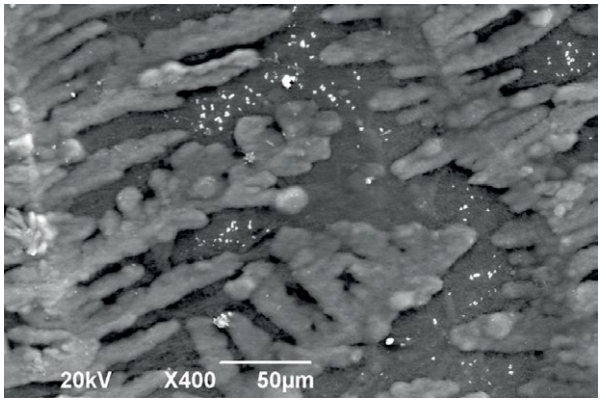


Рисунок 4. *Электронно-микроскопическое изображение амниотической мембраны в сканирующем электронном микроскопе. Спонгиозный слой препарата амниотической мембраны силиковысушенной с предварительным пропитыванием глицерином. Ув. х400.*

Figure 4. *Electron microscopic image of the amniotic membrane in a scanning electron microscope. Spongy layer of the amniotic membrane preparation dried with silica and preliminary impregnation with glycerin. Magnification x400.*

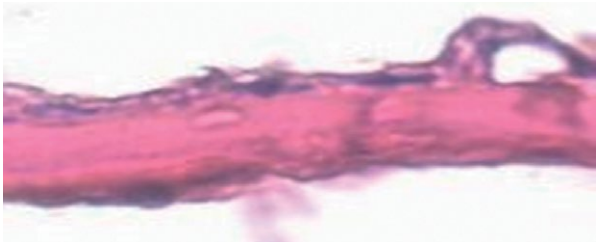


Рисунок 5. *Препарат амниотической мембраны, консервированной путем лиофилизации после предварительной обработки глицерином. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х400.*

Figure 5. *Amniotic membrane preparation preserved by lyophilization after preliminary treatment with glycerol. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification x400.*

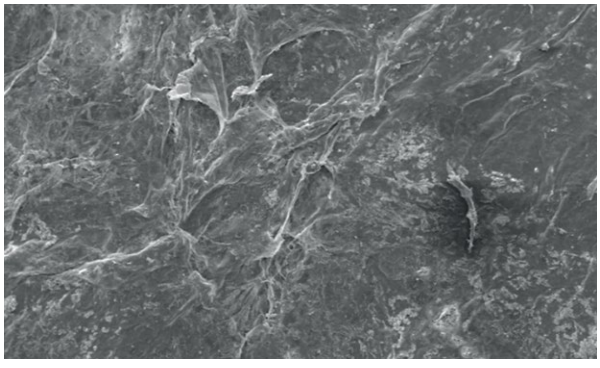


Рисунок 6. *Электронно-микроскопическое изображение амниотической мембраны в сканирующем электронном микроскопе. Эпителиальная поверхность препарата лиофилизированной амниотической мембраны с предварительным пропитыванием глицерином. Ув. х50.*

Figure 6. *Electron microscopic image of amniotic membrane in a scanning electron microscope. Epithelial surface of a lyophilized amniotic membrane preparation with preliminary impregnation with glycerol. Magnification x50.*

представлен нежными, в произвольном порядке переплетенными ретикулярными волокнами.

На гистологических препаратах первой группы – силиковысушенной амниотической мембраны после предварительного пропитывания глицерином – наблюдается практически гомогенная полоса, в которой сложно определить эпителиальный и компактный слои (**рисунок 2**). Местами визуализируются сильно уплощенные ядра клеток. Компактный слой стромы выглядит как гомогенная бесклеточная оксифильная полоса. Нередко видны тени ядер в слое фибробластов. Ядра сохранившихся фибробластов имеют палочковидную форму. Спонгиозный слой резко уплощен, определяется по разнонаправленным оксифильно окрашенным волокнам. При морфометрии общей толщины препарата (n – 55) лиофилизированной амниотической мембраны с предварительным пропитыванием глицерином получено среднее значение измерений – 6,9184 мкм.

Растровая электронная микроскопия подтвердила сохранность эпителиального слоя у образцов первой группы (**рисунок 3**). Эпителиальный пласт, представленный частично поврежденными клетками, прилежит к подлежащему слою на всей поверхности биоматериала. Местами наблюдаются точечные дефекты, ограниченные контурами клеток.

Растровая электронная микроскопия амниотической мембраны, высушенной над силикагелем со стороны спонгиозного слоя, подтверждает, что значительные изменения происходят в рыхлом соединительнотканном слое стромы, а именно, спонгиозный слой сглаживается. Важно отметить наличие гомогенных бесструктурных субстратов формирующих древовидную форму по ходу разнонаправленных ретикулярных волокон (**рисунок 4**).

При детальном исследовании гистологических препаратов второй группы четко визуализируется эпителиальный слой (**рисунок 5**). На единичных участках наблюдается очаговая деструкция эпителиальных клеток. В сохранившихся клетках наблюдаются пикноз ядер и концентрация хроматина в виде конгломератов. Базальная мембрана повреждена на участке очаговой деструкции эпителиальных клеток. Компактный слой местами выглядит как

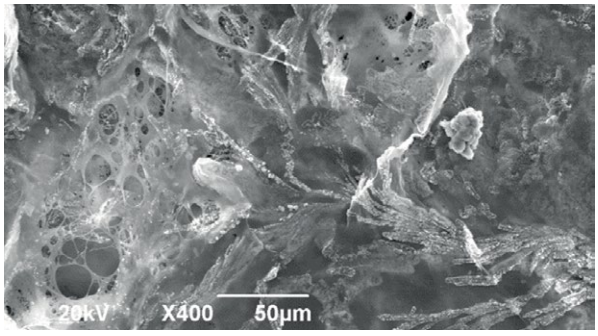


Рисунок 7. *Электронно-микроскопическое изображение амниотической мембраны в сканирующем электронном микроскопе. Спонгиозный слой препарата лиофилизированной амниотической мембраны с предварительным пропитыванием глицерином. Ув. х400.*

Figure 7. *Electron microscopic image of amniotic membrane in a scanning electron microscope. Spongy layer of a lyophilized amniotic membrane preparation with preliminary impregnation with glycerol. Magnification x400.*

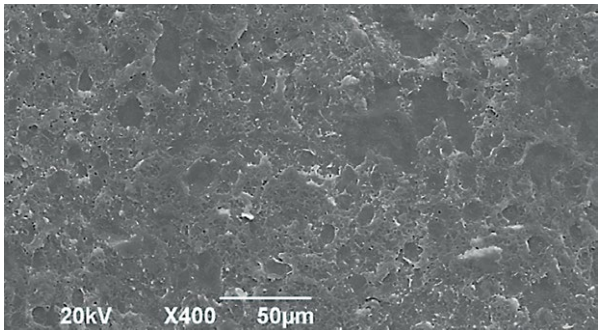


Рисунок 9. *Электронно-микроскопическое изображение амниотической мембраны в сканирующем электронном микроскопе. Эпителиальная поверхность препарата лиофилизированной амниотической мембраны без предварительного пропитывания глицерином. Ув. х400.*

Figure 9. *Electron microscopic image of amniotic membrane in a scanning electron microscope. Epithelial surface of a lyophilized amniotic membrane preparation without preliminary impregnation with glycerol. Magnification x400.*

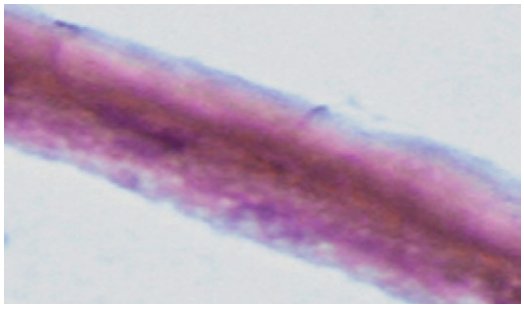


Рисунок 8. *Препарат амниотической мембраны, консервированной путем лиофильной сушки без обработки глицерином. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. х400.*

Figure 8. *Amniotic membrane preparation preserved by lyophilization without glycerol treatment. Hematoxylin and eosin staining. Magnification x400.*

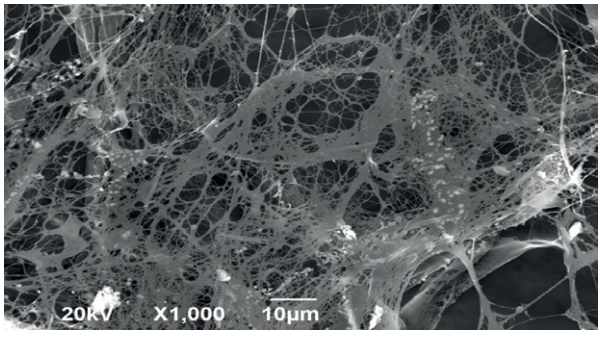


Рисунок 10. *Электронно-микроскопическое изображение амниотической мембраны в сканирующем электронном микроскопе. Спонгиозный слой препарата лиофилизированной амниотической мембраны без предварительного пропитывания глицерином. Ув. х1000.*

Figure 10. *Electron microscopic image of amniotic membrane in a scanning electron microscope. Spongy layer of the preparation of lyophilized amniotic membrane without preliminary impregnation with glycerol. Magnification x1000.*

гомогенная бесклеточная оксифильная полоса, местами в нем визуализируются волокна. Спонгиозный слой также сохранен, но уплотнен, потеряна структурная организация. При морфометрии общей толщины препаратов (n – 48) лиофилизированной амниотической мембраны с предварительным пропитыванием глицерином получено среднее значение измерений – 10,236 мкм.

Сканирующая электронная микроскопия более подробно показала разрушения эпителиального слоя, отсутствие жизнеспособных клеточных структур, повреждения и частичную десквамацию базальной мембраны **(рисунок 6)**.

Спонгиозный слой представлен более плотными соединительнотканными волокнами, на которых определяются гомогенные бесструктурные субстраты, прикрепленные гроздями (**рисунок 7**).

Эпителиальный слой на гистологических препаратах третьей группы образцов выглядит уплощенным гомогенным оксифильным слоем (**рисунок 8**). Наблюдаются единичные конгломераты хроматина разрушенных ядер эпителиальных клеток.

Базальная мембрана неравномерной толщины частично отсутствует. Компактный слой имеет уплотненную гомогенную структуру. В слое фибробластов практически отсутствуют клеточные элементы. Единичные ядра разрушенных фибробластов представлены тенями в форме палочек. Конгломератов хроматина нет. Спонгиозный слой уплощен. При морфометрии общей толщины препарата (n – 44) лиофилизированной амниотической мембраны без пропитывания глицерином получено среднее значение измерений – 10,026 мкм.

Сканирующая электронная микроскопия препаратов третьей группы консервированной амниотической мембраны: эпителиальный слой представлен незначительными фрагментами клеточных мембран и базальной мембраной, которая на большей части изучаемой поверхности десквамирована. При большем увеличении базальная мембрана представлена незначительными фрагментами, края которых свернуты и обнажен подлежащий стромальный слой (**рисунок 9**).

Спонгиозный слой у данной группы образцов менее всего поврежден. Коллагеновые волокна тонкие, разнонаправленные, рыхло расположенные. На данном препарате

четко прослеживается сквозная пористость биоматериала. Необходимо отметить наличие единичных гомогенных образований, прикрепленных к коллагеновым волокнам (**рисунок 10**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное гистологическое исследование амниотической мембраны показало значительные отличия морфологической картины в зависимости от предварительной (перед консервацией) обработки биоматериала. В тех случаях, когда децеллюляризация не проводилась и применялась методика высушивания над силикагелем, без этапов заморозки биоматериала, визуализировался эпителиальный слой с сохранными ядрами и мембранами клеток.

При изучении фрагментов АМ, подвергнутых процессу децеллюляризации путем воздействия низкочастотным ультразвуком, во второй и третьей группах наблюдаются полное разрушение клеточных структур и почти полное удаление клеточных компонентов. На гистологических препаратах отмечаются полное разрушение клеток эпителиального слоя и частичное повреждение базальной мембраны с обнажением стромы и формированием трабекулярной архитектоники биоматериала. Более выражены данные изменения в препаратах, которые не пропитывались глицерином перед лиофилизацией.

В децеллюляризованной ткани внеклеточный матрикс оставался неизмененным. Набухания либо иных патологических изменений структуры, архитектоники, ориентации волокон, тинкториальных свойств соединительной ткани обнаружено не было.

Следовательно, физические методы воздействия на биологическую ткань ожидаемо оказывают влияние на жизнеспособность клеток и позволяют получить полностью децеллюляризованную амниотическую мембрану. Дополнительная обработка глицерином перед физическим воздействием на биологическую ткань с целью децеллюляризации значительного влияния на сохранность клеточных структур не оказывает. Следует лишь отметить, что в децеллюляризованной лиофилизированной АМ, пропитанной глицерином, больше сохраняется фрагментов мембран эпителиальных клеток и базальная мембрана также более сохранена.

ВЫВОДЫ

Разработанный нами метод децеллюляризации с использованием физических методов не вносит в обрабатываемый биоматериал каких-либо химических веществ, которые могут оказать непредсказуемое воздействие на регенерирующие ткани.

Консервация АМ методом лиофилизации позволяет получить морфологически целостный, эластичный и прочный биоматериал.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Соответствие нормам этики. Исследование одобрено комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (выписка из протокола №206 от 18 марта 2020 г.).	***Compliance with Ethical Standards.*** The study was approved by the Bioethics Committee of Samara State Medical University (extract from protocol No. 206 dated March 18, 2020).
Участие авторов. К.Е. Кучук – обработка и консервация биоматериала, подготовка текста. Л.Т. Волова – разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных. И.В. Новиков – анализ полученных данных, подготовка текста. Е.С. Милюдин – сбор материала, анализ полученных данных, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** K.E. Kuchuk: processing and conservation of biomaterial, text preparation. L.T. Volova: development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data. I.V. Novikov: analysis of obtained data, preparation of text. E.S. Milyudin: collection of material, analysis of obtained data, editing of text. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Meller D, Pires RT, Mack RJ, et al. Amniotic membrane transplantation for acute chemical or thermal burns. *Ophthalmology*. 2000;107(5):980-9; discussion 990. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00024-5

2. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, et al. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater*. 2008;15:88-99. DOI: 10.22203/ecm.v015a07

3. Pollard SM, Aye NN, Symonds EM. Scanning electron microscope appearances of normal human amnion and umbilical cord at term. *Br J Obstet Gynaecol*. 1976;83(6):470-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1976.tb00868.x

4. Adds PJ, Hunt CJ, Dart JK. Amniotic membrane grafts, "fresh" or frozen? A clinical and in vitro comparison. *Brit J Ophthalmol*. 2001;85(8):905-7. DOI: 10.1136/bjo.85.8.905

5. Aleksandrova OI, Gavrilyuk IO, Mashel TV, et al. On preparation of amniotic membrane as a scaffold for cultivated cells to create corneal bioengineering constructs. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2019;15(2):409-413. [Александрова О.И., Гаврилюк И.О., Машель Т.В., и др. К вопросу о подготовке амниотической мембраны в качестве скаффолда для культивируемых клеток при создании биоинженерных конструкций роговицы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019;15(2):409-413]. URL: https://ofmntk.ru/files/upload/2019215.pdf

6. Li H, Niederkorn JY, Neelam S, et al. Immunosuppressive Factors Secreted by Human Amniotic Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(3):900-907. DOI: 10.1167/iovs.04-0495.

7. Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, et al. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res*. 2000;20(3):173-7. PMID: 10694891

8. Riau AK, Beuerman RW, Lim LS, Mehta JS. Preservation, sterilization and de-epithelialization of human amniotic membrane for use in ocular surface reconstruction. *Biomaterials*. 2010;31(2):216-25. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.034

9. Adds PJ, Hunt CJ, Dart JK. Amniotic membrane grafts, "fresh" or frozen? A clinical and *in vitro* comparison. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(8):905-7. DOI: 10.1136/bjo.85.8.905

10. Milyudin ES. Technology of preservation of the amniotic membrane by drying with silica gel. *Technologies of living systems*. 2006;3(3):44-49. (In Russ.). [Милюдин Е.С. Технология консервации амниотической мембраны путем высушивания над силикагелем. *Технологии живых систем*. 2006;3(3):44-49].

11. Milyudin ES, Kuchuk KE, Bratko OV. Preserved amniotic membrane in a small tissue-engineering complex of the anterior corneal epithelium. *Perm Medical Journal*. 2016;33(5):47-54. [Милюдин Е.С., Кучук К.Е., Братко О.В. Консервированная амниотическая мембрана в структуре тканеинженерного комплекса переднего эпителиального слоя роговицы. *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(5):47-54]. DOI: 10.17816/pmj33547-53

12. Kim JC, Tseng SCG. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severly damaged rabbit corneas. *Cornea*. 1995;14:473-484. PMID: 8536460

13. Koizumi N, Fullwood NJ, Bairaktaris G, et al. Quantock Cultivation of Corneal Epithelial Cells on Intact and Denuded Human Amniotic Membrane. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2000;41:2506-2513. PMID: 10937561

14. Lin CH, Hsia K, Su CK, et al. Sonication-Assisted Method for Decellularization of Human Umbilical Artery for Small-Caliber Vascular Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*. 2021;13(11):1699. DOI: 10.3390/polym13111699

15. Melkonyan KI, Rusinova TV, Kozmai YaA, Asyakina AS. Assessment of Nuclear Material Elimination by Different Methods of Dermis Decellularization. *Journal Biomed*. 2021;17(3E):59-63. [Мелконян К.И., Русинова Т.В., Козмай Я.А., Асякина А.С. Оценка элиминации ядерного материала при различных методах децеллюляризации дермы. *Биомедицина*. 2021;17(3E):59-63]. DOI: 10.33647/2713-0428-17-3E-59-63

16. Murphy SV, Skardal A, Nelson RAJr, et al. Amnion membrane hydrogel and amnion membrane powder accelerate wound healing in a full thickness porcine skin wound model. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(1):80-92. DOI: 10.1002/sctm.19-0101

17. Startseva OI, Sinelnikov ME, Babayeva YuV, Trushenkova VV. Decellularization of organs and tissues. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(8):59-62. [Старцева О.И., Синельников М.Е., Бабаева Ю.В., Трущенкова В.В. Децеллюляризация органов и тканей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(8):59-62]. DOI: 10.17116/hirurgia201908159

18. Tovpeko DV, Kondratenko AA, Astakhov AP, et al. Decellularization of organs and tissues as a key stage in the creation of biocompatible material. *Bulletin of the Military Innovation Technopolis "Era"*. 2023;4(4):342-346. [Товпеко Д.В., Кондратенко А.А., Астахов А.П., и др. Децеллюляризация органов и тканей как ключевой этап создания биосовместимого материала. *Вестник Военного инновационного технополиса «Эра»*. 2023;4(4):342-346]. DOI: 10.56304/S2782375X23040150 EDN: IHEIWC

Технический отчет | Technical report
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM639885

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Особенности прикладного применения цифрового клинического калькулятора кардиоваскулярного риска у пациентов пожилого возраста

Н.А. Первышин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – определить особенности применения цифрового клинического калькулятора объективной оценки значения кардиоваскулярного риска пожилого пациента в условиях рутинной амбулаторной практики.

Материал и методы. Методология расчета значения кардиоваскулярного риска, использованная в калькуляторе, основана на рекомендациях по профилактике ССС3 Европейского общества кардиологов (2021). Программа позволяет рассчитать персонализированное количественное значение вероятности фатального и нефатального сердечно-сосудистого события в течение 10 лет.

Результаты. Матрица калькулятора использует пять существенных исходных переменных: возраст пациента, пол, курение, систолическое артериальное давление и уровень холестерина липопротеидов невысокой плотности. Программа предусматривает применение непосредственно в условиях амбулаторного приема, работает в любом браузере, не требует скачивания на устройство, может быть использована в версии для мобильного телефона, позволяет формировать заключение для вывода на печать и сохранения на электронном носителе.

Заключение. Расчет объективного численного показателя риска ССС3, который поддается точной математической и статистической оценке, позволяет применять калькулятор для решения следующих задач: мониторинга и реклассификации кардиоваскулярного риска пожилого пациента, взвешенной оценки показаний к коррекции модифицирующих факторов и интенсификации лечения, динамического контроля эффективности применяемых методов лечения; результат работы калькулятора сохраняется в виде электронного медицинского документа; программа может быть использована в любой медицинской информационной системе в качестве модуля системы поддержки принятия врачебных решений через подсистему интеграции.

Ключевые слова: пожилой пациент, кардиоваскулярный риск, клинический калькулятор, цифровой метод оценки, доказательная медицина, система поддержки принятия врачебных решений.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Первышин Н.А. **Особенности прикладного применения цифрового клинического калькулятора кардиоваскулярного риска у пациентов пожилого возраста.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):195-200.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM639885

Сведения об авторе
Первышин Николай Александрович – канд. мед. наук, врач-эндокринолог высшей категории, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии.
ORCID: 0000-0002-9609-2725
E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Список сокращений
ССС3 – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ХС неЛВП – фракция холестерина липопротеидов невысокой плотности; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды; ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Получено: 27.10.2024
Одобрено: 07.03.2025
Опубликовано: 23.03.2025

Features of the application of the digital clinical calculator of cardiovascular risk in elderly patients

Nikolai A. Pervyshin

Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – evaluation of the features of using a digital clinical calculator for an objective assessment of the cardiovascular risk in elderly patients in a routine outpatient practice.

Material and methods. The methodology for calculating the value of cardiovascular risk used in the calculator is based on the recommendations for the prevention of CVD of the European Society of Cardiology (2021). The program provides the functionality of calculating the personalized quantitative value of the probability of fatal and non-fatal cardiovascular events over a period of 10 years.

Results. The calculator matrix uses five significant initial variables: patient's age, gender, smoking, systolic blood pressure and low-density lipoprotein cholesterol. The program provides for use directly in outpatient settings, works in any browser, does not require downloading to a device, can be used in a mobile phone version, and allows the user to form a conclusion for printing and saving on electronic media.

Conclusion. The calculation of an objective numerical indicator of risk of CVD, which lends itself to accurate mathematical and statistical assessment, allows the calculator to be used to solve the following tasks: monitoring and reclassification of cardiovascular risk in elderly patients, a weighted assessment of indications for correction of modifying factors and intensification of treatment, dynamic control of the effectiveness of the treatment methods used; the result of the calculator is stored as an electronic medical document. The program can be used in any medical information system as a module of the medical decision support system through the integration subsystem.

Keywords: elderly patient, cardiovascular risk, clinical calculator, digital assessment method, evidence-based medicine, medical decision support system.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Pervyshin NA. **Features of the application of the digital clinical calculator of cardiovascular risk in elderly patients.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):195-200.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM639885

Information about author
Nikolai A. Pervyshin – MD, Cand. Sci. (Medicine), assistant of the Department of Endocrinology and Geriatrics, endocrinologist of the highest category.
ORCID: 0000-0002-9609-2725
E-mail: n.a.pervyshin@samsmu.ru

Received: 27.10.2024
Received: 07.03.2025
Published: 23.03.2025

ВВЕДЕНИЕ

Глобальная демографическая тенденция старения населения представляет серьезный вызов современной системе здравоохранения. По данным ВОЗ, к 2050 году количество людей старше 60 лет может достичь 38% и превысит число лиц в возрасте 10–24 лет (2,1 млрд против 2,0 млрд) [1]. В 2018 году доля пожилых в общей популяции россиян достигла 25,4%[1], и, согласно официальному прогнозу, через 20 лет данный показатель превысит 37,3 млн человек (26,9% населения)[2].

Среднестатистический пожилой пациент с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которую можно рассматривать в качестве клинического исхода, так же, как и общечеловеческая популяция, проявляет отчетливую тенденцию к старению. Этот факт подтверждают данные отечественных и зарубежных крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с длительным сроком проспективного наблюдения – ЭПОХА-ХСН в РФ [2] и исследование Claire A Lawson и соавт. (2020) в Великобритании [3]. В них была наглядно продемонстрирована значимая динамика повышения среднего возраста пациента с ХСН, в частности, в Великобритании относительная доля лиц старше 60 лет в когорте ХСН достигла 65%. Это подчеркивает актуальность оценки кардиоваскулярного риска у лиц пожилого возраста.

Европейское общество кардиологов (ESC) предлагает персонализированные этапные стратегии ведения отдельного пациента, оптимизированные в соответствии с оценкой риска АССЗ по шкалам SCORE2 и SCORE2-OP.

Если используемая ранее SCORE оценивала 10-летний риск смерти от АССЗ, то SCORE2 учитывает более широкий спектр клинических исходов, включающий в себя показатели не только смертности от АССЗ, но и заболеваемости (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) [4]. Такой подход более точно отражает общее бремя негативного действия сердечно-сосудистой патологии на состояние здоровья пациента.

Для лиц старше 70 лет разработана отдельная шкала SCORE2-OP [5] с поправкой на так называемые «конкурирующие риски». «Конкурирующий риск» имеет особое значение именно в пожилом возрасте, поскольку оказывает существенное влияние на относительную долю выживаемости пациентов без АССЗ в общей когорте пожилых, что приводит к искажению оценки фактического 10-летнего риска АССЗ в большую сторону [6].

Важно отметить, что корректное применение шкал SCORE2 и SCORE2-OP ограничено исключительно группой здоровых людей. Согласно консенсусу ESC, к данной группе могут быть отнесены внешне здоровые люди без подтвержденных АССЗ, сахарного диабета 2 типа (СД2), хронической болезни почек (ХБП) или иных тяжелых сопутствующих заболеваний, которые ранее не лечились или их клиническое состояние оставалось стабильным в течение нескольких лет. Однако в руководстве отмечено, что алгоритм SCORE2 может быть рекомендован к применению и у пациентов с коморбидной патологией, иными модификаторами риска, а также клиническими состояниями, в том числе СД2, в качестве универсального инструмента объективной оценки кардиоваскулярного риска, а также для уточнения эффективности тех или иных лечебных мероприятий при условии систематического мониторинга [7].

Таким образом, одна из исходных ключевых логических предпосылок рекомендаций ESC заключается в том, что любое терапевтическое вмешательство оказывает влияние на риск развития АССЗ. Поскольку алгоритмы SCORE2 и SCORE2-OP позволяют оценить риск АССЗ объективно в количественном отношении, медицинское воздействие оценивается с точки зрения изменения его величины. Таким образом, кардиоваскулярный риск рассматривается как динамический расчетный показатель, нуждающийся в регулярном мониторинге и реклассификации в зависимости от примененных методов лечения, коррекции факторов риска и клинического состояния больного [8, 9]. Безусловно, персонализированный поэтапный подход к оценке риска АССЗ существенно повышает нагрузку на врача и требует дополнительных затрат рабочего времени. Систематическое выполнение оценки риска АССЗ по алгоритму SCORE2 в условиях ограниченного времени амбулаторного приема представляет определенные затруднения для практикующего врача, чем обусловлена высокая прикладная значимость разработанного калькулятора.

ЦЕЛЬ

Оценить особенности применения цифрового клинического калькулятора объективной оценки значения кардиоваскулярного риска пожилого пациента в условиях рутинной амбулаторной практики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методология расчета значения кардиоваскулярного риска пожилого пациента, использованная в разработанном калькуляторе, основана на рекомендациях ESC в редакции 2021 года [10], валидированной в РФ [11].

Шкалы SCORE2 и SCORE2-OP глубоко формализованы, поэтому в качестве независимых переменных учтены только 5 основных факторов кардиоваскулярного риска (4 клинико-анамнестических и 1 лабораторный): возраст, пол, курение, уровень систолического артериального давления

[1] Федеральная служба государственной статистики. Старшее поколение (демографические показатели). Ссылка активна на 26.06.2024. Доступно по: https://www.gks.ru/folder/13877
[2] Обновленный демографический прогноз Росстата до 2046 г. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/220709

(САД) и уровень фракции холестерина липопротеидов невысокой плотности (ХС неЛВП) (**таблица 1**).

Калькулятор обрабатывает исходные данные и определяет численное значение вероятности развития фатального или нефатального сердечно-сосудистого события (инфаркт, инсульт) в течение 10 лет в процентах, указанных в соответствующих ячейках таблиц SCORE2 и SCORE2-OP, из которого следует принадлежность пациента к той или иной группе кардиоваскулярного риска.

Для лиц 60–69 лет: ≥10% – «очень высокий риск», являющийся абсолютным показанием к лечению факторов риска АССЗ; 5–10% – «высокий риск», требующий коррекции факторов риска АССЗ с учетом модификаторов риска, пожизненного риска и пожизненной пользы от лечения, а также предпочтений пациента; менее 5% – «умеренный риск», как правило, не требующий коррекции факторов риска.

Для лиц более 70 лет: ≥ 15% – «очень высокий риск», являющийся абсолютным показанием к лечению факторов риска АССЗ; 7,5–15% – «высокий риск», предполагающий коррекцию факторов риска АССЗ с учетом модификаторов риска, пожизненного риска и пожизненной пользы от лечения, а также возможных саркопении, полипрагмазии и предпочтений пациента; менее 7,5% – «умеренный риск», как правило, не требующий коррекции факторов риска.

Для клинических случаев, в которых лабораторные данные о величине ХС неЛВП врачу не предоставлены, в калькуляторе предусмотрен альтернативный способ. Поскольку широкое применение ХС неЛВП в прикладной клинической практике приобрело высокую актуальность не так давно, не все медицинских организации обеспечивают его в определение в стандартной липидограмме. Для подобных ситуаций в калькулятор интегрирован дополнительный модуль расчета показателя по обратной формуле Фридвальда [12]. В качестве независимых аргументов выступают следующие лабораторные показатели: уровень ХС ЛНП и уровень триглицеридов (ТГ). Лабораторная методика определения ХС ЛНП и ТГ входит в стандарт диспансерного наблюдения при дислипидемиях. Прямая формула Фридвальда предназначена для расчета ХС ЛНП исходя из значений общего холестерина (ХС), ТГ и ХС ЛВП, значения которых доступны в абсолютном большинстве лабораторий. Точность определения ХС ЛНП сопоставима с референсными методиками при соблюдении следующих условий: концентрация ТГ в плазме крови менее 4,5 ммоль/л; уровень ЛНП более 1,3 ммоль/л, что отражено в диапазонах аргументов калькулятора [13].

Переменная	Единица измерения	Диапазон значений
Возраст пациента	год	60–120
Пол	номин.	м/ж
Курение	номин.	да/нет
САД	мм рт. ст.	99–180
Уровень ХС неЛВП	ммоль/л	3,0–6,9

Таблица 1. *Существенные признаки клинического калькулятора значения кардиоваскулярного риска у пожилых пациентов*

Table 1. *Essential features of the clinical calculator of cardiovascular risk in elderly patients*

За основу алгоритма расчета значения кардиоваскулярного риска пожилого пациента взята валидированная в России шкала для стран очень высокого риска [14]. Таблицы SCORE2 и SCORE2-OP откалиброваны по географическому принципу в соответствии с национальными показателями смертности от АССЗ[1] и включают в себя четыре группы стран: первая – с низким, вторая – с умеренным, третья – с высоким, четвертая – с очень высоким риском. Россия принадлежит к четвертой группе.

Калькулятор имеет ограничения прикладного применения и не может быть использован для расчета индивидуальных значений кардиоваскулярного риска в следующих случаях: при возрасте пациентов менее 60 лет; при гиперальдостеронизме; при наследственной гиперхолестеринемии; при концентрации ТГ в плазме крови более 4,5 ммоль/л; при концентрации ЛНП в плазме менее 1,3 ммоль/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом применении калькулятора необходимо учитывать несколько существенных моментов, особенно важных для пациентов пожилого возраста. Разделение популяции на две возрастные группы – 60–69 лет [15] и более 70 лет [5], примененное в первоисточнике, определяет скачкообразное повышение пороговых значений выделения групп умеренного, высокого и очень высокого риска у лиц возраста 70+. Это обусловлено тем, что расчетное значение кардиоваскулярного риска в когорте более 70 лет почти всегда превышает общепопуляционные пороговые значения и не может служить критерием стратификации. Кроме того, если пожизненную пользу терапевтического вмешательства рассматривать с точки зрения дополнительных лет жизни без АССЗ, то ее величина имеет объективно более низкое значение у очень пожилых людей. Рассчитать ожидаемую продолжительность жизни без сердечно-сосудистых заболеваний, но уже с учетом сопутствующей патологии и отдельных медикаментозных воздействий (статины, антикоагулянты) позволяет шкала LIFE-CVDK[2], но русский язык данный инструмент, к сожалению, не поддерживает.

Принадлежность пациента к определенной группе риска прежде всего определяет оптимальную интенсивность терапевтического вмешательства. Поскольку возраст пациента является постоянной величиной на данный момент времени, разумная оценка порога принятия решения в реальной клинической практике требует от врача комплексной оценки гериатрического статуса и определенной гибкости, особенно в отношении пациентов, недавно преодолевших возрастной рубеж 70 лет.

Определение той или иной категории риска у конкретного пациента не означает безусловной и автоматической инициации или интенсификации медикаментозного лечения. Врач должен в обязательном порядке учитывать иные факторы, оказывающие влияние на риск АССЗ в пожилом возрасте, в частности категорию функциональной зависимости пациента, а также наличие у него таких специфических гериатрических синдромов, как старческая астения, саркопения и полиморбидность [16]. Более высокий порог

[1] Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability, WHO 2019 г. URL: https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates
[2] Доступно по: https://u-prevent.com/calculators/lifeCvd

стратификации групп риска в когорте 70+ позволяет избежать чрезмерного лечения и полипрагмазии, что особенно характерно для очень пожилых полиморбидных пациентов. Еще одной важной клинической причиной для выделения группы лиц старше 70 лет в отдельную позицию алгоритма выступает значимое снижение градиента взаимосвязи риска ССС3 с классическими модифицируемыми факторами риска, такими как уровень ХС неЛВП и САД по мере повышения возраста [17].

Несмотря на то что алгоритмы SCORE2 предназначены для оценки кардиоваскулярного риска практически здоровых людей, его абсолютная величина имеет важное значение и актуальность и для пациентов с сопутствующими заболеваниями (СД2, ХБП, ИБС), поскольку позволяет выявлять динамику перехода из одной группы риска в другую (например, из «очень высокого» в «высокий») при применении конкретного метода лечения (например, при интенсификации гиполипидемической терапии). В настоящем калькуляторе акцент сделан именно на вычислении количественного значения вероятности неблагоприятных кардиоваскулярных событий, выраженной в %, а не на принадлежности пациента к формализованной категории риска (качественная характеристика), что особенно актуально для стран с очень высокой категорией риска ССС3. Объективный численный показатель лучше поддается математической и статистической оценке, что позволяет применять его для широкого спектра прикладных задач, начиная от взвешенной оценки показаний к коррекции модифицирующих факторов и заканчивая динамическим контролем эффективности медикаментозного лечения.

Важное преимущество калькулятора заключается в том, что все исходные независимые переменные входят в стандарт диспансерного наблюдения пожилого пациента [18] и фиксируются врачом в ходе рутинного амбулаторного приема. При условии применения средств цифровизации[1] калькулятор может быть использован в качестве модуля системы поддержки принятия врачебных решений и определять значения кардиоваскулярного риска пожилых пациентов в автоматическом режиме непосредственно в процессе оказания амбулаторной медицинской помощи. Учитывая, что полученные данные сохраняются и систематизируются в цифровом формате, решается задача систематического мониторинга и реклассификации категории риска ССС3 в зависимости от оперативного клинического состояния больного, а динамика его абсолютного значения позволяет судить об эффективности примененных методов лечения.

Калькулятор зарегистрирован в ФИПС[2], написан на языке программирования TypeScript, объем программного кода составляет 500 Кб; специфических требований к оборудованию и софту нет, программа не требует загрузки на устройство и может работать на любом компьютере с установленным браузером (Google Chrome 127 и выше, Mozilla Firefox 128 и выше), а также на мобильном телефоне. Калькулятор доступен для врачей любых специальностей на сайте цифровых помощников врача[3] или по QR-коду для мобильных устройств (**рисунок 1**).

Рисунок 1. *QR-код калькулятора определения значения кардиоваскулярного риска пожилых пациентов.*

Figure 1. *QR code of the CVD Risk Assessment Calculator for elderly patients.*

Достоверность калькулятора определена путем проверки на клинических примерах из рутинной амбулаторной практики.

Клинический пример. Случайным образом из выборки амбулаторного приема отобран пациент мужского пола XXX1955, в возрасте 69 лет, имеющий вредную привычку (курение), САД 155 мм рт. ст., уровень ХС ЛНП 3,5 ммоль/л, уровень ТГ 2,3 ммоль/л; расчетное значение ХС неЛВП по обратной формуле Фридвальда 4,5 ммоль/л.

Персонализированное значение кардиоваскулярного риска (вероятность фатального и нефатального сердечно-сосудистого события за период 10 лет) составило 33% (**рисунок 2**).

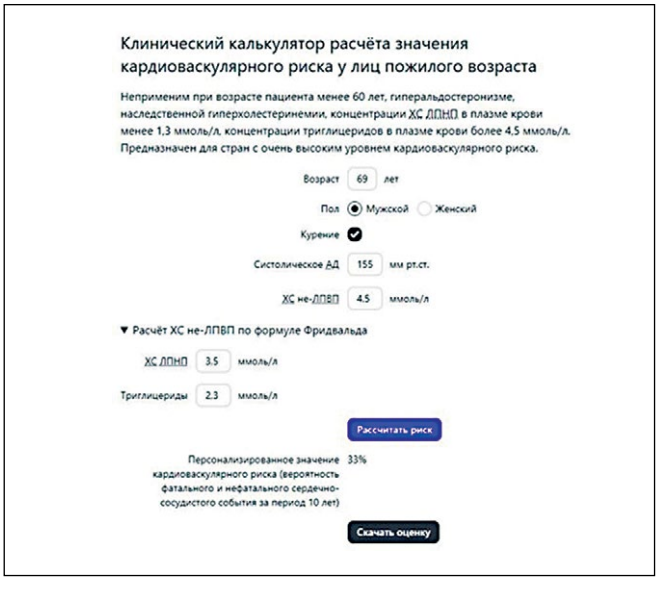


Рисунок 2. *Клинический пример прикладного применения калькулятора оценки риска ССС3 пожилых пациентов.*

Figure 2. *A clinical example of the application CVD Risk Assessment Calculator for elderly patients.*

[1] Первышин Н.А., Булгакова С.В., Галкин Р.А., Зеленко Л.С., Шамин Е.А., Паньшин А.С. Клиент-серверное приложение «Автоматизированное рабочее место врача-эндокринолога для амбулаторного приема пациентов (АРМЭ 3.0)». Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2023665315.14.07.2023. Доступно по: https://fips.ru/EGD/08c33405-6b4b-44f2-85a9-09fefade5fcc

[2] Первышин Н.А. Клинический калькулятор расчета значения кардиоваскулярного риска у лиц пожилого возраста. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2024668302 от 06.08.2024. Доступно по: https://fips.ru/EGD/20c2c0e3-c0e0-4f6a-9af6-95ed5bd1e461

[3] Доступно по: https://кафэндгер.рф/Клинические_калькуляторы/Геронтология/Риск_SCORE2

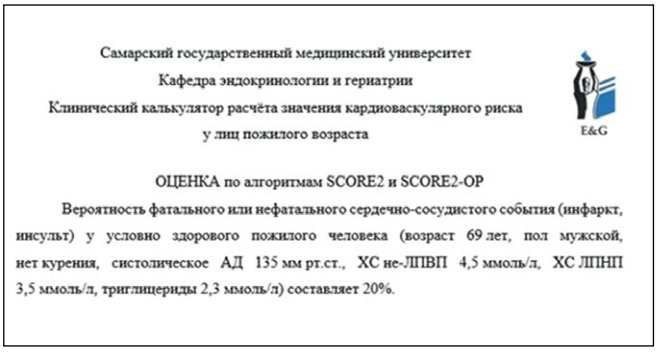

Самарский государственный медицинский университет
Кафедра эндокринологии и гериатрии
Клинический калькулятор расчёта значения кардиоваскулярного риска у лиц пожилого возраста
E&G
ОЦЕНКА по алгоритмам SCORE2 и SCORE2-OP
Вероятность фатального или нефатального сердечно-сосудистого события (инфаркт, инсульт) у условно здорового пожилого человека (возраст 69 лет, пол мужской, нет курения, систолическое АД 135 мм рт.ст., ХС не-ЛПВП 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП 3,5 ммоль/л, триглицериды 2,3 ммоль/л) составляет 20%.

Рисунок 3. *Протокол оценки значения кардиоваскулярного риска пожилого пациента.*

Figure 3. *Protocol for assessing the value of cardiovascular risk in an elderly patient.*

Чтобы продемонстрировать возможности использования калькулятора для объективного мониторинга риска ACCЗ, персонализированное значение показателя было рассчитано повторно у того же пациента XXX1955 после коррекции модифицирующих факторов. Проведенное терапевтическое вмешательство (отказ от курения и коррекция гипотензивной терапии) привело к снижению вероятности фатального или нефатального сердечно-сосудистого события у пациента XXX1955 на 13% до величины 20%, что наглядно демонстрирует его эффективность. Кроме того, достигнутый ощутимый результат помогает врачу убедительно мотивировать пациента на продолжение лечения и дальнейшее выполнение рекомендаций, тем самым обеспечивая его комплаентность, что имеет большое значение для пожилых людей [19].

Также в калькуляторе предусмотрена возможность скачивания результатов расчета персонализированного кардиоваскулярного риска в виде файла Microsoft Word в формате .docx на персональный компьютер или мобильное устройство. В дальнейшем врач имеет возможность сохранить этот файл как электронный медицинский документ либо вывести на печать для бумажной амбулаторной карты или истории болезни (**рисунок 3**).

Таким образом, прикладное применение калькулятора в условиях повседневной клинической практики позволяет проводить динамическую оценку персонализированного показателя, который может быть использован в качестве объективного инструмента определения оптимальной терапевтической стратегии у конкретного пожилого пациента, а также служить индикатором ее медицинской и экономической эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Оценка вероятности фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий за период 10 лет отражает общее бремя негативного действия ACCЗ на состояние здоровья пациента более точно, чем показатель смертности.

2. Оценка кардиоваскулярного риска особенно актуальна для пациентов пожилого возраста, поскольку при принятии решения о терапевтическом вмешательстве врач обязан учитывать специфические гериатрические синдромы: старческую астению, саркопению, когнитивные нарушения и полиморбидность, а также обусловленную ими полипрагмазию.

3. Объективная цифровая оценка численного значения кардиоваскулярного риска по валидированной методике позволяет использовать калькулятор для взвешенной оценки показаний к коррекции модифицирующих факторов, интенсификации медикаментозной терапии, а также для динамического контроля эффективности лечения.

4. Результат работы калькулятора доступен для скачивания в виде протокола для амбулаторной карты, а также сохраняется в виде электронного медицинского документа, что определяет возможность его использования в иных МИС в качестве модуля системы поддержки принятия врачебных решений через подсистему интеграции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the author's initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of Interest.*** The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rudnicka E, Napierała P, Podfigurna A, et al. The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. 2020;139:6-11. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.018

2. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4-14. [Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14]. DOI: 10.18087/cardio.2021.4.n1628

3. Lawson C, Zaccardi F, Squire I, et al. Risk Factors for Heart Failure: 20-Year Population-Based Trends by Sex, Socioeconomic Status and Ethnicity. *Circuiation*. 2020;13(2):e006472. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006472:e006472

4. Tregubov AV, Tregubova AA, Alekseeva IV, et al. Comparison of the results of cardiovascular risk assessment using the SCORE and SCORE2 scales. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2021;3(48):41-47. [Трегубов А.В., Трегубова А.А., Алексеева И.В., и др. Опыт применения шкал SCORE и SCORE2 для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений у жителей Российской Федерации. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;3(48):41-47]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0005

5. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2455-2467. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab312

6. Visseren FLJ, Mach F, Smulderst YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155. [Виссерен Ф.Л.Дж., Мах Ф., Смулдерс Ю.М., и др. 2021 Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155

7. Zairova AR, Rogoza AN, Oshchepkova EV, et al. SCORE2 cardiovascular risk stratification of an urban adult population sample and evaluation of its effectiveness based on 5-year follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(1):4184. [Заирова А.Р., Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., и др. Стратификация сердечно-сосудистого риска с использованием шкалы SCORE2 в популяционной выборке взрослого городского населения и оценка ее эффективности по результатам 5-летнего наблюдения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(1):4184]. DOI: 10.15829/1728-8800-2025-4184

8. Bakulin GG, Serezhina EK, Obrezan AG. Topical issues of cardiovascular risk scales application in cardiovascular disease clinical practice. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2023;11(3):43-52. [Бакулин Г.Г., Сережина Е.К., Обрезан А.Г. Актуальные вопросы применения в клинической практике шкал кардиоваскулярного риска у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2023;11(3):43-52]. DOI: 10.33029/2309-1908-2023-11-3-43-52

9. Jennings G, Raffoul N, Nelson M. Assessing and communicating cardiovascular disease risk: a practical summary of the 2023 guideline. *Aust Prescr*. 2024;47:57-63. DOI: 10.18773/austprescr.2024.014

10. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2022;43(42):4468. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac458

11. Svinin GE, Kutsenko VA, Shalnova SA, et al. Validation of SCORE2 on a sample from the Russian population and adaptation for the very high cardiovascular disease risk region. *PLoS One*. 2024;19(4):e0300974. [Свинин Г.Е., Куценко В.А., Шальнова С.А., и др. Валидация SCORE2 на выборке из российской популяции и адаптация для региона с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. *PLoS One*. 2024;19(4):e0300974]. DOI: 10.1371/journal.pone.0300974

12. *Clinical guidelines: Lipid metabolism disorders*. ICD coding: E78.0-4. Eds. by Yezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. M., 2023. (In Russ.). [*Клинические рекомендации: Нарушения липидного обмена*. Кодирование по МКБ: Е78.0-4. Под ред. Ежова М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., и др. М., 2023]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1

13. Penson P, Martin SS, Henney NC, et al. Comparison of LDL-C calculation by friedewald and martin/hopkins methods in 12,243 adults from the United States of America. *Eur Heart J*. 2020;41(2):2932. DOI: 10.1093/ehjci/ehaa946.2932

14. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2021;42(45):4638-4651. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab246

15. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439-2454. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309

16. *Clinical guidelines: Frailty*. Eds. by Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Runikhina NK, et al. M., 2024. (In Russ.). [*Клинические рекомендации: Старческая астения*. Под ред. Ткачевой О. Н., Котовской Ю.В., Рунихиной Н.К., и др. М., 2024]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/613_2

17. Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *The American journal of geriatric cardiology*. 2002;11(2):101-107. DOI: 10.1111/j.1076-7460.2002.00995.x

18. *Clinical guidelines: Type 2 diabetes mellitus in adults*. Eds. by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu, et al. M., 2022. (In Russ.). [*Клинические рекомендации: Сахарный диабет 2 типа у взрослых*. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю., и др. М., 2022]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_2

19. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, et al. Methodological recommendations: "Adherence to drug therapy in patients with chronic non-communicable diseases. Addressing the problem in a number of clinical situations". *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2020;23(3-2):42-60. [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., и др. Методические рекомендации: «Приверженность к лекарственной терапии у больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Решение проблемы в ряде клинических ситуаций». *Профилактическая медицина*. 2020;23(3-2):42-60]. DOI: 10.17116/profmed20202303242

Научный обзор | Review
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM688475

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Возможности и перспективы эхокардиографической диагностики нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка при хронической ишемической болезни сердца

Т.О. Николаева, В.В. Мазур, Е.С. Мазур

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России (Тверь, Российская Федерация)

Аннотация

В настоящее время основным методом выявления транзиторных нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка у больных с коронарным атеросклерозом служит визуальная оценка сократимости миокарда при физической или фармакологической нагрузке. Визуальная оценка сократительной способности миокарда, особенно в нагрузочных пробах, требует большого опыта в проведении такого рода исследований. Однако зрительная оценка даже самого опытного оператора по-прежнему не лишена субъективизма. В связи с этим одним из магистральных направлений диагностики нарушений локальной сократимости левого желудочка была и остается разработка методов объективной количественной оценки функционального состояния различных участков миокарда левого желудочка. Существенным успехом на этом пути стало создание методики отслеживания серого пятна (speckle-tracking эхокардиография), позволяющей получить количественную оценку деформации миокарда при его сокращении и расслаблении.

В обзоре представлены результаты исследований, свидетельствующие, что определение показателей деформации миокарда левого желудочка может стать альтернативой традиционному методу, лишенной таких его недостатков, как субъективизм восприятия визуальной информации и очень высокие требования к уровню квалификации оператора. Углубление знаний о механизмах и клиническом значении различных показателей деформации миокарда, наряду с совершенствованием как самой методики speckle-tracking эхокардиографии, так и алгоритмов автоматизированной обработки получаемых с ее помощью данных, создает реальную перспективу ее внедрения в клиническую практику в качестве основного метода выявления транзиторных нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, стресс-эхокардиография, нарушения локальной сократимости миокарда, технология speckle tracking echocardiography, продольная систолическая деформация левого желудочка, постсистолическое укорочение миокарда.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Николаева Т.О., Мазур В.В., Мазур Е.С. **Возможности и перспективы эхокардиографической диагностики нарушений локальной сократимости миокарда левого желудочка при хронической ишемической болезни сердца.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):201-210.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM688475

Сведения об авторах
***Николаева Татьяна Олеговна** – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней.
ORCID: 0000-0002-1103-5001
E-mail: nikolaevato@mail.ru
Мазур В.В. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней.
ORCID: 0000-0003-4818-434X
E-mail: vera.v.mazur@gmail.com
Мазур Е.С. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии и профессиональных болезней.
ORCID: 0000-0002-8879-3791
E-mail: mazur-tver@mail.ru

Список сокращений
ГПС – глобальный продольный стрейн; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КАГ – коронарная ангиография; НЛС – нарушение локальной сократимости; ОВ – огибающая ветвь; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ПСИ – постсистолический индекс; ПСУ – постсистолическое укорочение; ТИМ – транзиторная ишемия миокарда; ЭхоКГ – эхокардиография; AUC – площадь под кривой; РПС – региональный продольный стрейн.

Автор для переписки

Получено: 01.07.2025
Одобрено: 08.08.2025
Опубликовано: 12.08.2025

Possibilities and prospects of echocardiographic diagnostics of regional contractility disorders of the left ventricular myocardium in patients with chronic ischemic heart disease

Tatyana O. Nikolaeva, Vera V. Mazur, Evgenii S. Mazur

Tver State Medical University (Tver, Russian Federation)

Abstract

Currently, the primary method for identifying transient disorders of local contractility of the left ventricular myocardium in patients with coronary atherosclerosis remains visual assessment of myocardial contractility under physical or pharmacological stress testing. Visual assessment of myocardial contractility, especially in stress tests, requires extensive experience in conducting such studies. However, visual assessment by even the most experienced operator remains subjective. Consequently, a principal focus in diagnosing left ventricular regional wall motion abnormalities has been, and remains, the development of methods for objective quantitative assessment of functional status across different left ventricular myocardial segments. A significant success in this area was the development of speckle-tracking echocardiography technique, which allows for a quantitative assessment of myocardial deformation during its contraction and relaxation.

The review presents the results of studies indicating that the determination of left ventricular myocardial deformation indices may become an alternative to the traditional method, devoid of such disadvantages as the subjectivity of visual information perception and very high requirements for the operator's qualification level. Deepening knowledge about the mechanisms, clinical significance of various myocardial deformation indices, the improvement of both the speckle-tracking echocardiography technique itself and the algorithms of automated processing of data creates a real prospect for its introduction into clinical practice as the main method for identifying transient disorders of local left ventricular contractility in patients with hemodynamically significant coronary atherosclerosis.

Keywords: chronic ischemic heart disease, stress-echocardiography, regional myocardial contractility disorders, longitudinal systolic deformation of the left ventricle, myocardial postsystolic shortening.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Nikolaeva TO, Mazur VV, Mazur ES. **Possibilities and prospects of echocardiographic diagnostics of regional contractility disorders of the left ventricular myocardium in patients with chronic ischemic heart disease.** *Science and Innovations in Medicine.* 2025;10(3):201-210. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM688475

Information about authors

***Tatyana O. Nikolaeva** – MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate professor, Head of the Department of internal diseases.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1103-5001
E-mail: nikolaevato@mail.ru

Vera V. Mazur – MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate professor, Professor the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4818-434X
E-mail: vera.v.mazur@gmail.com

Evgenii S. Mazur – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases.
ORCID:https://orcid.org/0000-0002-8879-3791
E-mail: mazur-tver@mail.ru
Corresponding Author

Received: 01.07.2025
Accepted: 08.08.2025
Published: 12.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) является выявление нарушений локальной сократимости (НЛС) миокарда левого желудочка, причиной которых может стать целый ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Самой частой причиной НЛС является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в частности ишемический некроз (инфаркт) сердечной мышцы с последующим замещением некротизированного участка миокарда соединительной тканью. Причиной утраты сократительной способности миокарда может стать не только некроз, но и стойкое снижение кровоснабжения участка сердечной мышцы до уровня, достаточного для поддержания жизнеспособности миокардиоцитов, но не достаточного для выполнения ими своей сократительной функции (гибернирующий миокард) [2]. Значительно реже НЛС связано с другими причинами, например, с отложением амилоида [3].

В перечисленных выше случаях НЛС являются стойкими, то есть сохраняющимися на протяжении длительного времени независимо от выполняемой сердцем работы. Причиной преходящих НЛС служит транзиторная ишемия миокарда (ТИМ), чаще всего возникающая из-за невозможности адекватного увеличения кровоснабжения миокарда при возрастании нагрузки на сердце. Морфологическим субстратом ТИМ обычно является гемодинамически значимый атеросклероз коронарных артерий, однако ограничение кровоснабжения миокарда при нагрузке может быть связано и с пережатием коронарных артерий (так называемыми «мышечными мостиками»), и с утратой коронарными артериями способности к расширению в ответ на возрастание скорости кровотока в них (Х-синдром). К появлению ТИМ в условиях физического покоя может привести спазм коронарной артерии (вазоспастическая стенокардия) [4]. Таким образом, выявление НЛС является лишь первым шагом диагностического процесса, задачей которого служит установление причины их появления.

В обзорной статье проведен анализ современных возможностей ЭхоКГ в диагностике и дифференциальной диагностике стойких и преходящих НЛС миокарда левого желудочка.

Методология поиска источников. Поиск литературы осуществлялся в базах данных РИНЦ и PubMed по следующим ключевым словам: технология speckle tracking echocardiography; стресс-эхокардиография и нарушения локальной сократимости миокарда, или глобальный продольный стрейн левого желудочка, или постсистолическое укорочение миокарда (speckle tracking echocardiography, stress-echocardiography and regional myocardial contractility disorders or global longitudinal strain of the left ventricle or myocardial postsystolic shortening). В общей сложности было проанализировано 3215 публикаций. Условия отбора для журнальных статей и других материалов были следующие: год публикации – не ранее 2010 года; акцент на использование технологии speckle tracking echocardiography при выполнении нагрузочных тестов (стресс-эхокардиографии). В итоге для финального анализа были отобраны 36 статей.

ВИЗУАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЛС

С момента внедрения ЭхоКГ в клиническую практику и до настоящего времени основным методом выявления НЛС является визуальное сравнение сократительной активности различных участков миокарда левого желудочка [1]. Сокращение миокарда сопровождается хорошо заметным на глаз утолщением стенок левого желудочка и их смещением к «осевой линии» левого желудочка.

В период систолы толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка возрастает более чем на 50%, а его поперечный размер уменьшается не менее чем на 10% [5]. Визуально можно констатировать снижение сократительной активности определенного участка миокарда (гипокинез) или полное отсутствие сокращения (акинез), а также систолическое или систоло-диастолическое

выбухание участка сердечной мышцы (дискинез или аневризма). При наличии НЛС в одних участках миокарда в других может отмечаться повышенная сократительная активность (гиперкинез). Оценку сократительной активности различных участков миокарда нередко выражают в баллах: гиперкинез – 0, нормокинез – 1, гипокинез – 2, акинез – 3, дискинез – 4, аневризма – 5 [1].

Для указания локализации выявленных изменений предложено три схемы сегментарного деления левого желудочка – 16-сегментная, 17-сегментная и 18-сегментная. В настоящее время наиболее широкое распространение получила 17-сегментная схема, выделяющая 6 сегментов на базальном уровне, 6 – на медиальном и 5 – на уровне верхушки (**рисунок 1**).

На этом же рисунке представлена схема кровоснабжения сегментов левого желудочка, предложенная M.D. Cerqueira и соавт. (2002) [6]. В зависимости от особенностей коронарной анатомии 9-й сегмент может получать кровь из передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) или правой коронарной артерии (ПКА), 6-й, 12-й и 16-й – из ПМЖВ или из огибающей ветви (ОВ), а 5-й и 11-й – из ОВ или ПКА. Несовпадение НЛС с зоной кровоснабжения той или иной коронарной артерии позволяет думать об их неишемическом происхождении, например, об отложении в области НЛС чужеродной субстанции.

Для выявления преходящих НЛС проводят пробы с физической или фармакологической нагрузкой под контролем ЭхоКГ (стресс-ЭхоКГ). Для дозирования физической нагрузки используется велоэргометр или тредмил (беговая дорожка), в качестве фармакологической нагрузки применяется инфузия добутамина. В обоих случаях возрастает частота сердечных сокращений и потребность миокарда в кислороде, что при невозможности адекватного возрастания коронарного кровотока приводит к появлению ТИМ и преходящих НЛС. Современные ультразвуковые аппараты оснащены так называемой стресс-системой, которая обеспечивает одновременный вывод на экран записи систолической части кардиоцикла в покое и при нагрузке, что существенно облегчает выявление преходящих НЛС.

Проба с физической нагрузкой на вертикальном (сидячем) велоэргометре и особенно на тредмиле хорошо моделирует реальные условия, приводящие к появлению ТИМ, но не позволяет визуально отслеживать сократительную активность миокарда во время нагрузки. Такую возможность дает горизонтальный (лежачий) велоэргометр, однако из-за нефизиологичности такой нагрузки он не получил широкого распространения.

Проба с добутаминовой нагрузкой менее физиологична, но обеспечивает идеальные условия для непрерывной визуальной оценки сократительной способности миокарда. Кроме того, низкодозовая добутаминовая проба позволяет выявить участки гибернирующего, то есть живого, но не сокращающегося миокарда. Добутаминовая стимуляция вынуждает такой миокард сокращаться, что подтверждает его жизнеспособность. Выявление гибернирующего миокарда имеет важное значение для решения вопроса о целесообразности реваскуляризации после перенесенного инфаркта [2, 5].

Следует подчеркнуть, что визуальная оценка сократительной способности миокарда, особенно в нагрузочных

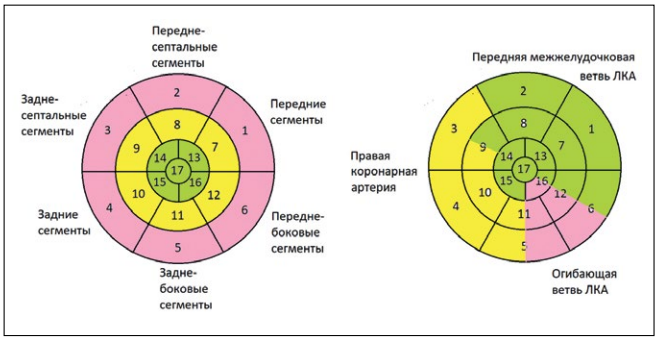


Рисунок 1. *Схема сегментарного деления и кровоснабжения сегментов левого желудочка. Слева – схема сегментарного деления левого желудочка (розовый цвет – базальный уровень, желтый – медиальный, зеленый – апикальный). Справа – схема кровоснабжения левого желудочка (ЛКА – левая коронарная артерия).*

Figure 1. *Diagram of segmental division and blood supply of the segments of the left ventricle. On the left is a diagram of the segmental division of the left ventricle (pink: basal level, yellow: medial level, green: apical level). On the right: diagram of blood supply to the left ventricle (LCA: left coronary artery).*

пробах, требует большого опыта в проведении такого рода исследований. Официально считается, что результаты первых 50 исследований, выполненных начинающим оператором, не имеют диагностического значения [5]. Однако оценка даже самого опытного оператора остается субъективной, свидетельством чему могут служить характеристики стресс-ЭхоКГ как предиктора выявления гемодинамически значимого коронарного атеросклероза. По данным ведущих медицинских центров, чувствительность и специфичность нагрузочной пробы составляет порядка 85–90%, то есть ошибочным является каждый десятый случай выявления НЛС и каждый десятый случай констатации отсутствия НЛС при нагрузке [5]. В связи с этим одним из магистральных направлений развития ЭхоКГ была и остается разработка методов объективной оценки сократительной способности различных участков миокарда левого желудочка. Существенным успехом на этом пути стало создание методики отслеживания серого пятна (speckle-tracking эхокардиография), позволяющей получить количественную оценку деформации миокарда при его сокращении и расслаблении [7–10].

ПРОДОЛЬНАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДЕФОРМАЦИЯ МИОКАРДА

Во время систолы левый желудочек укорачивается, сжимается и скручивается вокруг своей продольной оси, вследствие чего каждый его участок претерпевает продольную, радиальную и циркулярную деформации. Деформация миокарда сопровождается изменением расстояния между его близлежащими точками, что позволяет дать количественную оценку деформации при сравнении расстояния между точками в начале и конце систолы. Провести соответствующие измерения можно с помощью различных методов, например, с помощью тканевого допплеровского исследования, однако в настоящее время «золотым стандартом» оценки деформации миокарда служит speckle-tracking эхокардиография – технология отслеживания серого пятна. С помощью этой технологии можно получить оценку всех трех компонентов систолической деформации, диагностическая ценность которых в разных

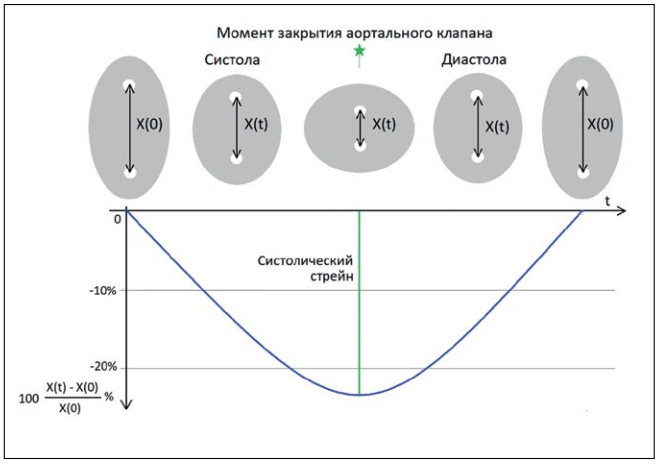


Рисунок 2. *Изменение расстояния между близлежащими точками миокарда и показателя продольной систолической деформации (продольного систолического стрейна) на протяжении кардиоцикла (схема).*

Figure 2. *Changes in the distance between adjacent points of the myocardium and the longitudinal systolic strain index (longitudinal systolic strain) throughout the cardiac cycle (diagram).*

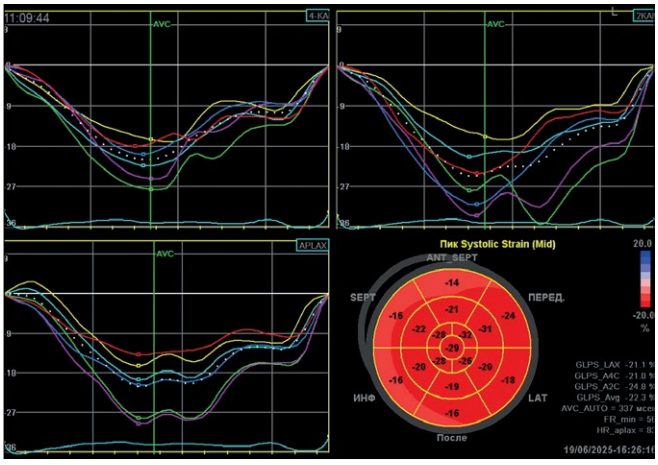


Рисунок 3. *Результаты измерения продольного систолического стрейна левого желудочка методом speckle-tracking эхокардиографии. Представлены графики изменения стрейна на протяжении кардиоцикла во всех 17 сегментах левого желудочка. Значения стрейна в момент закрытия аортального клапана отражены на цветовой карте.*

Figure 3. *Results of measuring the longitudinal systolic strain of the left ventricle using the speckle-tracking echocardiography method. Graphs of strain changes throughout the cardiac cycle in all 17 segments of the left ventricle are presented. Strain values at the moment of aortic valve closure are shown on the color map.*

клинических ситуациях может различаться [11]. Однако на сегодняшний день для использования в клинической практике рекомендована только продольная систолическая деформация [12]. В настоящем обзоре речь идет только об этом виде деформации миокарда, поэтому под систолической деформацией (систолическим стрейном) будет пониматься именно продольная систолическая деформация (продольный систолический стрейн).

Технология отслеживания серого пятна позволяет построить график изменения расстояния между двумя близлежащими точками миокарда в течение кардиоцикла (**рисунок 2**). Это расстояние принимает максимальное значение в конце диастолы, когда миокард полностью расслаблен. Во время систолы расстояние между отслеживаемыми точками уменьшается, а после завершения сокращения начинает возрастать. При этом разность между текущим и исходным расстоянием в период систолы возрастает, а во время диастолы уменьшается. Процентное отношение этой разности в момент закрытия аортального клапана к исходному расстоянию используется для количественной оценки систолической деформации миокарда (стрейна).

Поскольку при сокращении миокарда расстояние между отслеживаемыми точками уменьшается, систолический стрейн имеет отрицательное значение. Однако при описании и статистической обработке результатов исследования обычно используют абсолютную величину стрейна, которая тем больше, чем сильнее сокращается миокард.

График деформации миокарда на протяжении кардиоцикла строится для каждого из 17 сегментов левого желудочка, а значения сегментарного стрейна в момент закрытия аортального клапана отражаются на цветовой карте, получившей название «бычий глаз» (**рисунок 3**). Переход от насыщенного красного цвета к насыщенному синему отражает снижение сократительной способности миокарда от гиперкинеза до дискинеза.

Цветовая карта дает наглядное представление о сократительной способности различных участков миокарда левого желудочка, в связи с чем она достаточно широко используется в учебных пособиях и при описании клинических случаев. Для обобщенной оценки представленных на карте данных используют показатели, отражающие сократительную активность сегментов миокарда, относящихся к тому или иному региону (региональный продольный стрейн – РПС). В большинстве случаев региональные показатели рассчитывают как среднее значение стрейна в сегментах, относящихся к данному региону. Показано, в частности, что у здорового человека в покое среднее значение стрейна в базальных сегментах ниже, чем в апикальных, причем на фоне физической нагрузки эти различия становятся более выраженными [13].

Для изучения связи НЛС с ишемией миокарда обычно рассчитывают средние значения продольного стрейна в регионах, относящихся к зонам кровоснабжения той или иной коронарной артерии (рисунок 1 справа). Такой подход был использован в исследовании M.K. Smedsrud и соавт. (2012) [14], в которое вошли 86 пациентов с рецидивирующими болями в груди. При этом пациенты с ранее верифицированной ИБС в исследование не включались. Speckle-tracking эхокардиография в условиях покоя выполнялась перед проведением коронарной ангиографии (КАГ), результаты которой позволили выявить пациентов с гемодинамически значимым коронарным стенозом (более 50%) и без такового. Оказалось, что средние значения РПС у лиц с гемодинамически значимыми стенозами в среднем на 2,2% ниже, чем в альтернативной группе (17,9±3,5% против 20,1±2,9%, p = 0,015). Однако прогностические возможности снижения РПС в отношении выявления при КАГ гемодинамически значимого стеноза оказались весьма скромными: площадь под кривой ошибок (AUC) равнялась 0,67 (95% ДИ 0,52–0,82).

Аналогичный подход был использован еще в нескольких исследованиях, подтвердивших наличие статистически значимых различий РПС в покое у больных с гемодинамически значимым атеросклерозом и без такового [15]. Оценка прогностических возможностей РПС в этих

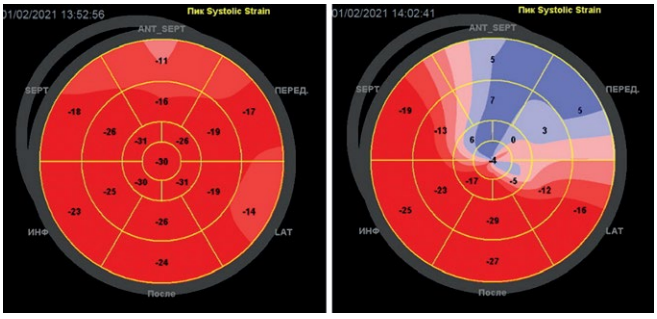


Рисунок 4. *Стрейн левого желудочка у пациента с гемодинамически значимым стенозом передней межжелудочковой ветви (МПЖВ) левой коронарной артерии до (слева) и после (справа) дозированной физической нагрузки. До нагрузки среднее значение продольного стрейна в зоне кровоснабжения ПМЖВ равно -22%, после нагрузки – +2,1%. Положительное значение систолического продольного стрейна свидетельствует, что миокард во время систолы растягивается, то есть находится в дискинезе.*

Figure 4. *Left ventricular strain in a patient with hemodynamically significant stenosis of the anterior interventricular branch (LAD) of the left coronary artery before (left) and after (right) dosed physical exercise. Before the exercise, the average longitudinal strain value in the blood supply zone of the LAD is -22%, after the exercise – +2.1%. A positive value of systolic longitudinal strain indicates that the myocardium is stretched during systole, i.e. is in the state of dyskinesis.*

исследованиях оказалась практически одинаковой (AUC от 0,72 до 0,75), однако значения отрезной точки варьировали в широких пределах (от 12,6 до 18,3%), что не позволяет рассматривать РПС в покое в качестве предиктора выявления гемодинамически значимого коронарного стеноза.

Можно полагать, что более надежным предиктором гемодинамически значимых коронарных стенозов окажется РПС на фоне физической или фармакологической нагрузки (**рисунок 4**).

Действительно, в исследовании S.I. Farag и соавт. (2020) [16] было показано почти полное совпадение результатов оценки наличия и локализации гемодинамически значимого коронарного атеросклероза по цветовой карте, полученной при нагрузке добутамином, с данными КАГ. Коэффициент согласия (каппа) оказался равен 0,819 и заметно превышал коэффициент согласия с результатами КАГ визуальной оценки НЛС при стресс-ЭхоКГ (каппа 0,663). Чувствительность оценки НЛС по цветовой карте локального продольного стрейна в отношении выявления гемодинамически значимого атеросклероза оказалась равна 95%, а специфичность 90%, при этом аналогичные показатели для визуальной оценки НЛС равнялись 86% и 85% соответственно Результаты исследования свидетельствуют о перспективности изучения возможностей РПС при нагрузке в диагностике транзиторной ишемии миокарда, однако других работ по этой тематике в доступной литературе нам найти не удалось. Значительно чаще встречаются работы, посвященные изучению диагностических возможностей глобального продольного стрейна (ГПС).

ГПС рассчитывается как среднее арифметическое значений стрейна во всех сегментах левого желудочка. У здорового человека в условиях физического покоя значение ГПС близко к 20%, а при физической нагрузке возрастает примерно на 5 процентных пунктов. Так, после нагрузки на велоэргометре ГПС у 67 здоровых лиц в возрасте от 23 до 80 лет возрос с исходных 20,1±1,8% до 25,4±2,0%, p <0,0001 [13]. У 46 пациентов без ИБС, но с факторами риска ее развития (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, отягощенный семейный анамнез), глобальный стрейн возрос до 25±3% (p<0,05) [17]. Введение добутамина также приводит к увеличению ГПС у здоровых лиц, но менее выраженному, чем при физической нагрузке [18].

ГПС отражает сократительную способность миокарда левого желудочка в целом, то есть несет ту же информацию, что и фракция выброса, однако обладает большей чувствительностью и воспроизводимостью при оценке систолической функции левого желудочка [19, 20]. В связи с этим определение ГПС рекомендовано для контроля за состоянием систолической функции левого желудочка при использовании кардиотоксических лекарственных средств, в частности, при проведении химиотерапии онкологических заболеваний [21, 22], а также в новых диагностических алгоритмах для выявления сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса и диагностики диастолической дисфункции левого желудочка [23–25].

В ряде исследований показано, что значения ГПС в покое различаются у пациентов с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом и без такового. Систематический обзор этих работ показал, что различия ГПС в покое между больными со стенозом (n = 397) и без такового (n = 381) составляют 2 процентных пункта (17,2±2,6 против 19,2±2,8%, p <0,0001), площадь под кривыми ошибок варьирует от 0,68 до 0,80, а пороговый уровень для прогнозирования гемодинамически значимого стеноза – от 17,4 до 19,7% с чувствительностью от 51% до 81% и специфичностью от 58% до 81% [15]. На основании полученных данных авторы обзора пришли к выводу, что ГПС в состоянии покоя обладает очень скромными возможностями в прогнозировании гемодинамически значимого стеноза у пациентов с острой или рецидивирующей болью в груди.

Аналогичный вывод позволяют сделать и результаты более поздних исследований. Так, в работе А.И. Степановой и соавт. (2021) [26] ГПС в покое не продемонстрировал прогностической значимости ни в отношении коронарного атеросклероза вообще, ни в отношении выраженного коронарного атеросклероза (индекс Gensini ≥35). В первом случае площадь под кривой ошибок оказалась равна 0,52 (95 % ДИ 0,42–0,63, p = 0,59), во втором – 0,63 (ДИ 0,47–0,73, p = 0,12). Однако в некоторых работах ГПС в покое демонстрирует очень высокие прогностические возможности в отношении гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. Например, в упоминавшемся выше исследовании S.I. Farag и соавт. (2020) [16] площадь под кривой ошибок для ГПС в покое равнялась 0,827 (95% ДИ 0,732–0,921), а в исследовании S. Qin и соавт. [27] достигала 0,973.

Несколько более однородные результаты демонстрируют исследования, в которых изучались прогностические возможности ГПС при физической или фармакологической нагрузках [28–32]. Так, в исследовании А.И. Степановой и соавт. (2021) [26] площадь под кривой ошибок для ГПС при физической нагрузке как предиктора обнаружения выраженного коронарного атеросклероза (индекс Gensini≥ 35 баллов) оказалась равна 0,76 (95% ДИ 0,63–0,89; p <0,001), а чувствительность и специфичность для

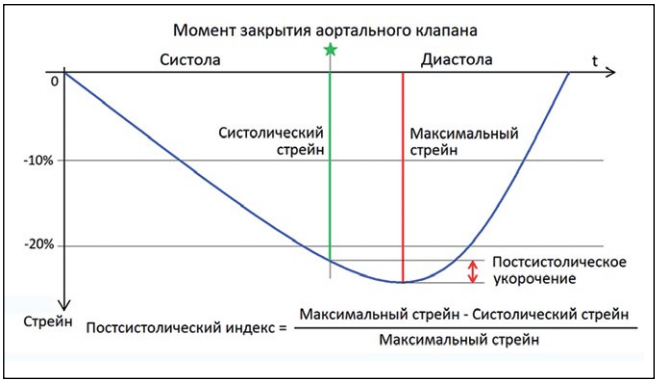


Рисунок 5. *Схематическое изображение графика изменения продольного стрейна, на котором максимальный продольный стрейн отмечается после завершения систолы левого желудочка.*

Figure 5. *Schematic representation of the longitudinal strain change graph, in which the maximum longitudinal strain is observed after the completion of left ventricular systole.*

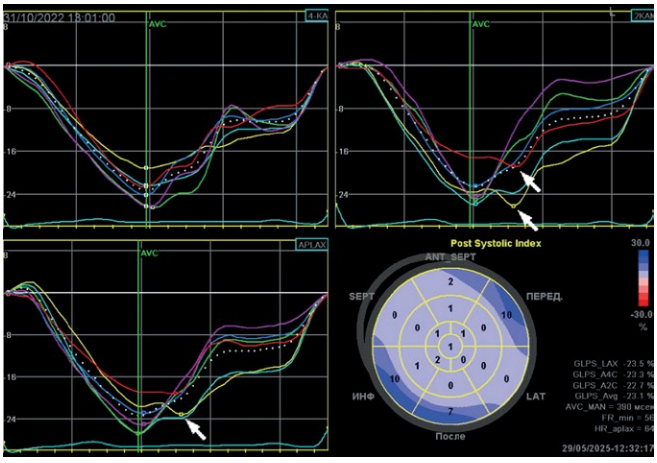


Рисунок 6. *Результаты расчета постсистолического индекса. Представлены графики изменения стрейна в 17 сегментах левого желудочка на протяжении кардиоцикла. Систолическому продольному стрейну соответствует точка пересечения графика с вертикальной прямой AVC (aortic valve closure), отражающей момент закрытия аортального клапана. Стрелки указывают на максимальный продольный стрейн, зарегистрированный после завершения систолы. Сегменты, в которых зарегистрировано постсистолическое укорочение, выделены на цветовой карте насыщенным синим цветом.*

Figure 6. *Results of calculation of the postsystolic index. The graphs of strain changes in 17 segments of the left ventricle during the cardiac cycle are presented. The systolic longitudinal strain corresponds to the point of intersection of the graph with the vertical line AVC (aortic valve closure), reflecting the moment of closure of the aortic valve. Arrows indicate the maximum longitudinal strain recorded after the completion of systole. Segments in which postsystolic shortening is recorded are highlighted in saturated blue on the color map.*

ГПС ниже 16,9% составила соответственно 80% и 70%. В исследовании S.I. Farag и соавт. (2020) [16] аналогичные показатели для глобального стрейна при добутаминовой нагрузке равнялись 0,837 (95% ДИ 0,748–0,927), 82,4 и 78,3% для ГПС ниже 12,5%.

Оценивая результаты изучения прогностических возможностей ГПС в отношении гемодинамически значимого коронарного атеросклероза, следует учитывать, что ГПС дает оценку сократительной способности миокарда левого желудочка в целом, снижение которой может быть связано как со стойкими или преходящими НЛС, так и с множеством других причин, например, с наличием сахарного диабета 2 типа [33, 34], распространенность которого среди лиц с выраженным коронарным атеросклерозом весьма высока. Так, в упоминавшемся выше исследовании S.I. Farag и соавт. (2020) [16] 59% обследованных пациентов имели сопутствующий сахарный диабет. Между тем, по данным C. Philouze и соавт. (2018) [35] прирост ГПС при добутаминовой нагрузке у больных сахарным диабетом значительно менее выражен, чем у здоровых лиц. В контрольной группе ГПС при нагрузке возрос в среднем на 3,4 процентных пункта (с 20,8±2,3 до 24,2±2,5%), а в группе больных диабетом всего лишь на 1 процентный пункт (с 20,2±2,7 до 21,2±2,4%). По мнению авторов, причиной недостаточного прироста ГПС могло послужить избыточное отложение у больных диабетом эпикардиального жира, который, будучи источником провоспалительных и профибротических цитокинов, оказывает негативное действие на сократительную способность кардиомиоцитов [36].

В исследовании M.J. Mansour и соавт. (2018) [31] результаты стресс-эхокардиографии с использованием технологии спекл-трекинга сопоставлялись не только с полученными при компьютерной КАГ данными о выраженности коронарного атеросклероза, но и с наличием у пациента сопутствующих заболеваний (цереброваскулярные болезни, сахарный диабет, артериальная гипертензия), а также факторов сердечно-сосудистого риска (курение и дислипидемия). Оказалось, что более низкие значения ГПС в покое и при нагрузке отмечаются не только у лиц с выраженным коронарным атеросклерозом, но и у лиц с множественными сопутствующими заболеваниями и факторами риска, что, по мнению авторов, указывает на субклиническую дисфункцию левого желудочка, вызванную этими состояниями. На основании полученных данных авторы приходят к выводу, что высокие значения ГПС позволяют исключить гемодинамически значимый стеноз, но низкие значения стрейна не дают оснований для его диагностики.

Таким образом, ГПС, будучи чувствительным маркером нарушения глобальной систолической функции левого желудочка, едва ли сможет стать эффективным средством диагностики НЛС. Более перспективным в этом отношении представляется определение продольного стрейна в регионах кровоснабжения при нагрузке, однако, как отмечалось выше, этот вопрос пока недостаточно изучен. Более того, оценка ГПС, и тем более РПС, имеет определенные ограничения использования, связанные прежде всего с качеством изображения, а также с некоторыми нарушениями ритма (например, желудочковая бигеминия).

ПОСТСИСТОЛИЧЕСКОЕ УКОРОЧЕНИЕ

Систола левого желудочка завершается в момент закрытия аортального клапана. К этому времени большинство сегментов уже достигают состояния максимального укорочения и начинают удлиняться. Однако некоторые сегменты продолжают укорачиваться и после завершения систолы желудочка. Этот феномен носит название «постсистолическое укорочение» (ПСУ). Количественную оценку ПСУ дает разность между максимальным и систолическим стрейном (ПСУ = максимальный продольный стрейн – систолический продольный стрейн) и постсистолический индекс (ПСИ), равный процентному отношению этой разности к максимальному продольному стрейну (ПСИ% = ПСУ/максимальный продольный стрейн, **рисунок 5**).

ПСИ рассчитывается для каждого сегмента левого желудочка и отражается на цветовой карте (**рисунок 6**). Для анализа полученных данных нередко рассчитывается среднее значение ПСИ во всех сегментах левого желудочка (глобальный ПСИ) или в сегментах, относящихся к зоне кровоснабжения той или иной коронарной артерии (региональный ПСИ).

По данным P. Brainin и соавт. (2019) [37], у здоровых людей ПСУ регистрируется в среднем в 80% сегментов левого желудочка. При этом медиана ПСУ составляет 0,4% [интерквартильный интервал 0,2; 0,8%], а медиана ПСИ – 2% [0,7; 4,8%]. Механизм физиологического ПСУ связан с изменением геометрии левого желудочка в период изоволюмического расслабления, то есть в период от закрытия аортального до открытия митрального клапана. В это время полость левого желудочка из сильно вытянутой по продольной оси приобретает форму, более близкую к сферической. Поскольку площадь поверхности шара меньше площади любого несферического тела того же объема, площадь миокарда, окружающего полость левого желудочка, и расстояния между его близлежащими точками уменьшаются. Таким образом, физиологическое ПСУ – это именно укорочение, а не сокращение миокарда.

С клинической точки зрения, феномен ПСУ интересен тем, что причиной его появления может стать нарушение кровоснабжения миокарда. Так, в нескольких экспериментальных исследования на животных было показано, что окклюзия коронарной артерии приводит к снижению продольного стрейна и возрастанию ПСИ в зоне кровоснабжения этой артерии, а возобновление кровотока сопровождается быстрым восстановлением стрейна и относительно медленным возвращением к исходному уровню показателей ПСУ. Феномен замедленного восстановления показателей ПСУ после устранения ишемии получил название «ишемической памяти» [8, 38].

Связь ПСУ с ТИМ продемонстрирована и в целом ряде исследований с использованием стресс-ЭхоКГ с добутаминовой или физической нагрузкой [38–40]. Так, в работе А.И. Степановой и соавт. (2022) [39] было показано, что у лиц без коронарного атеросклероза (индекс Gensini = 0), с умеренным (<0 индекс Gensini <35) и выраженным (индекс Gensini ≥35) коронарным атеросклерозом в условиях физического покоя глобальный ПСИ статистически значимо не различался и составлял соответственно 2,0 [0,9; 4,1], 2,1 [1,3; 4,2] и 2,7 [1,9; 5,2]%. После дозированной физической нагрузки на тредмиле глобальный ПСИ возрос соответственно до 3,8 [2,2; 6,8], 3,4 [2,2; 6,2] и 8,9 [3,8; 10,7]%, что привело к появлению статистически значимых различий между пациентами с выраженным коронарным атеросклерозом и без такового (p = 0,012). Площадь под кривой ошибок для глобального ПСИ как предиктора выраженного коронарного атеросклероза оказалась равна 0,74 (95% ДИ 0,63–0,85; p <0,001), а чувствительность и специфичность критерия «глобальный ПСИ >4,9%» – 75% и 61%.

Похожие результаты получены в исследовании E. Rumbinaite и соавт. (2020) [40], в котором стресс-ЭхоКГ с добутаминовой нагрузкой выполнена 83 пациентам с умеренной претестовой вероятностью ИБС, у 45 из которых при КАГ был выявлен гемодинамически значимый стеноз коронарных артерий. Исходно глобальный ПСИ у пациентов со стенозом и без такового равнялся 4,59±3,04 и 4,07±1,37% (p = 0,32), а при добутаминовой нагрузке возрос соответственно до 10,46±3,42 и 5,23±1,96% (p = 0,02). Площадь под кривой ошибок для глобального ПСИ при нагрузке равнялась 0,724 (p = 0,04), чувствительность и специфичность критерия «глобальный ПСИ >6,46%» – 70% и 74%.

В этом исследовании изучался не только глобальный, но и региональные ПСИ в зонах кровоснабжения трех коронарных артерий. Исходно в зоне кровоснабжения ПМЖВ региональный ПСИ у больных с гемодинамически значимым стенозом и без такового равнялся соответственно 6,87±3,32 и 4,65±2,32%, а после добутаминовой нагрузки – 11,59±5,21 и 6,43±3,21 (p = 0,02). В зоне кровоснабжения ПКА соответствующие значения ПСИ исходно равнялись 6,51±3,14 и 4,58±2,42% (p = 0,34), а при нагрузке – 10,71±4,21 и 5,59±2,46 (p = 0,03). В бассейне ОВ ЛКА исходные значения ПСИ составляли 6,65±3,14 и 5,01±2,34% (p = 0,53), а нагрузочные – 7,13±4,16 и 5,78±2,67% (p = 0,18). Таким образом, нагрузка добутамином приводит к возрастанию как глобального ПСИ, так и регионального ПСИ в зоне кровоснабжения пораженной артерии, однако исходные значения регионального ПСИ и его прирост при нагрузке различаются в разных сосудистых зонах. Очевидно, что эти различия создают дополнительные трудности для интерпретации результатов определение регионального ПСИ.

Возможность использования изменения ПСИ при нагрузке для выявления лиц с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом на сегодняшний день можно считать доказанной, однако целый ряд вопросов остается открытым.

Прежде всего следует отметить отсутствие общепризнанного критерия диагностики патологического ПСУ. Достаточно часто в роли такого критерия выступает значение ПСИ, превышающее 20%, который в свое время был предложен для диагностики патологического ПСУ по данным тканевого доплеровского исследования. Однако, как отмечалось выше, у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом ПСИ в зоне кровоснабжения пораженной артерии на фоне нагрузки возрастает примерно до 10%. Увеличение ПСИ в данном случае, несомненно, является патологическим, но оно даже близко не приближается к 20%. Таким образом, вопрос о критериях диагностики патологического ПСУ в настоящее время не решен и требует изучения.

В большинстве исследований, посвященных изучению связи ПСУ с ишемией миокарда, продемонстрирована достаточно высокая чувствительность возрастания ПСИ как признака ишемии миокарда, однако его специфичность требует уточнения, поскольку патологическое ПСУ выявляется при гипертрофической, дилатационной и стрессовой кардиомиопатиях, артериальной гипертензии и аортальном стенозе [41]. Очевидно, что для использования ПСИ в клинической практике необходим критерий дифференциальной диагностики ишемических и неишемических изменений этого показателя.

Дискуссионным остается и вопрос о механизмах развития патологического ПСУ, к числу которых относят, во-первых, задержку начала сокращения участка миокарда из-за позднего поступления к нему волны возбуждения;

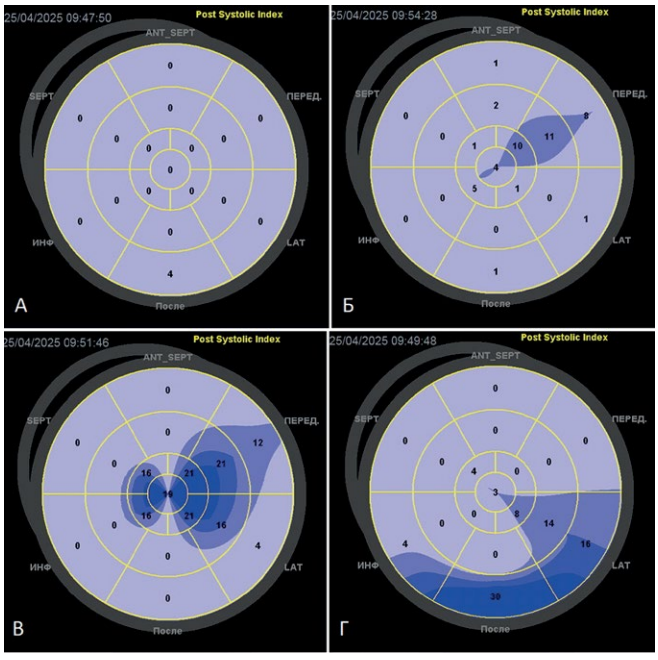


Рисунок 7. *Влияния пути распространения волны возбуждения по левому желудочку на постсистолическое сокращение. А – синусовый ритм, Б – электрокардиостимуляция в области пучка Гиса, В – в области средней трети межжелудочковой перегородки, Г – в области верхушки правого желудочка.*

Figure 7. *Effects of the excitation wave propagation path along the left ventricle on the post-systolic contraction. A: sinus rhythm, B: electrical cardiac stimulation in the His bundle region, C: in the region of the middle third of the interventricular septum, D: in the region of the apex of the right ventricle.*

во-вторых, замедленное сокращение поврежденного (например, ишемизированного) участка сердечной мышцы; в-третьих, деформацию участка миокарда, утратившего свою сократительную способность, при сокращении и расслаблении окружающей его сердечной мышцы.

Наглядное представление о роли нарушений внутрижелудочковой проводимости в развитии ПСУ дают представленные **на рисунке 7** цветовые карты, полученные при внутрисердечной электрокардиостимуляции различных участков проводящей системы. Очевидно, что нарушения внутрижелудочковой проводимости практически исключают возможность выявления ПСУ иного происхождения. Не исключено, что локальные нарушения внутрижелудочковой проводимости играют роль в развитии патологического ПСУ в ишемизированных участках миокарда, однако этот вопрос нуждается в изучении.

На замедленное сокращение миокарда как причину появления ПСУ указывают результаты исследования C. Eek и соавт. (2011) [42], в котором у пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST сопоставлялись показатели продольной деформации и ПСУ в зоне пораженной коронарной артерии до и после реваскуляризации. Оказалось, что после реваскуляризации восстановление систолической функции происходит в тех сегментах, в которых на фоне острой ишемии отмечалось выраженное ПСУ. Такой результат позволил авторам сделать вывод, что регистрация ПСУ в сегментах, кровоснабжаемых пораженными коронарными артериями, указывает на сохранение жизнеспособности ишемизированного миокарда.

Однако в сходных по дизайну исследованиях C. Terkelsen и соавт. (2007) [43] и P. Brainin и соавт. (2018) [44] при динамическом наблюдении не было отмечено восстановления систолической функции сегментов с выраженным ПСУ. Более того, была выявлена связь ПСУ с развитием в дальнейшем сердечной недостаточности, что свидетельствует о нежизнеспособности миокарда с выраженным ПСУ и позволяет связать этот феномен с деформацией утратившего сократительную способность участка миокарда при расслаблении окружающей его мышечной ткани.

Механизм появления ПСУ в неспособном к сокращению миокарде легко понять на примере участка миокарда, находящегося в состоянии дискинеза. Во время систолы такой участок выбухает за контур левого желудочка, что ведет к увеличению площади этого участка и расстояния между его близлежащими точками. Во время диастолы выбухание исчезает, а площадь дискинетичного участка и расстояние между его близлежащими точками уменьшаются, что и регистрируется как ПСУ.

Таким образом, вопрос о механизме развития патологического ПСУ имеет прямое отношение к клинической интерпретации этого феномена и потому, безусловно, заслуживает дальнейшего изучения. Подтверждением этому могут служить результаты speckle-tracking эхокардиографии, представленные **на рисунке 8**. У пациента с 95% стенозом ОВ ЛКА в пробе с физической нагрузкой визуально были выявлены НЛС (гипокинез) в базальном и медиальном заднебоковых сегментах. При этом значения продольного систолического стрейна на фоне нагрузки возросли во всех сегментах, включая зону кровоснабжения пораженной артерии (**рисунок 8 А, В**), что противоречит как результатам визуальной оценки нагрузочной пробы, так и данным КАГ. Однако постсистолический индекс в зоне кровоснабжения ОВ ЛКА возрос с 0 до 27% (**рисунок 8 Б, Г**), подтвердив тем самым адекватность визуальной

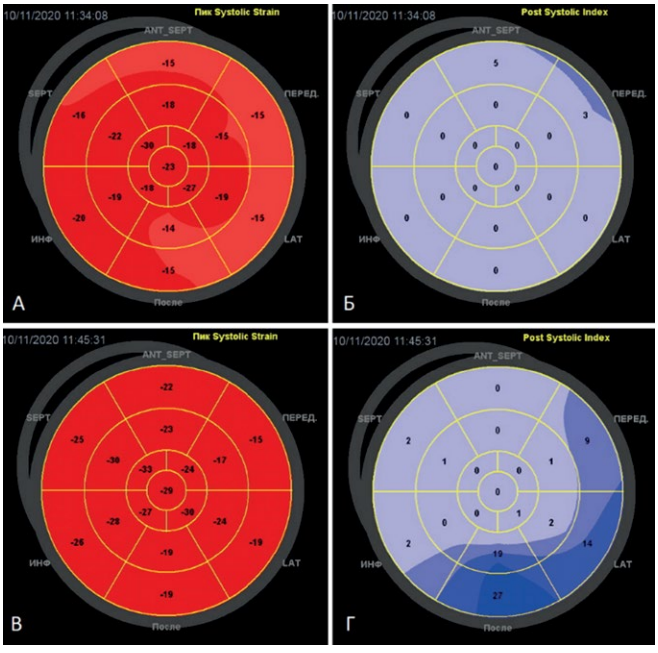


Рисунок 8. *Результаты speckle-tracking эхокардиографии в покое (А, Б) и после дозированной физической нагрузки (В, Г) у пациента с 95% стенозом огибающей ветви левой коронарной артерии.*

Figure 8. *Results of speckle-tracking echocardiography at rest (A, B) and after dosed physical exercise (C, D) in a patient with 95% stenosis of the circumflex branch of the left coronary artery.*

оценки результатов нагрузочной пробы. Исходя из имеющихся на сегодняшний день знаний о механизмах развития и клиническом значении изменения показателей деформации при физической нагрузке, объяснить результаты данного исследования не представляется возможным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время определение показателей деформации левого желудочка при физической или фармакологической нагрузке не может рассматриваться в качестве альтернативы традиционно используемой визуальной оценке НЛС. Однако углубление знаний о механизмах и клиническом значении различных показателей деформации миокарда, наряду с совершенствованием как самой методики speckle-tracking эхокардиографии, так и алгоритмов автоматизированной обработки получаемых с ее помощью данных, создает реальную перспективу ее внедрения в клиническую практику в качестве основного метода выявления транзиторных НЛС у больных с гемодинамически значимым коронарным атеросклерозом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Соответствие нормам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России (протокол №4 от 16.04.2025 г.)	***Compliance with Ethical Standards.*** The study was approved by the local Ethics Committee of the Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Protocol No.4 dated 16.04.2025).
Участие авторов. Николаева Т.О. – вклад в получение, анализ данных литературы и написание текста статьи. Мазур В.В. – вклад в получение результатов, редактирование текста статьи, предоставление иллюстративного материала из авторского архива. Мазур Е.С. – разработка концепции статьи, анализ данных, внесение в рукопись существенно важной правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Nikolaeva T.O.: contribution to obtaining, analyzing literature data and writing of the text of the article. Mazur V.V.: contribution to obtaining results, editing of the text of the article, provision of illustrative material from the author's archive. Mazur E.S.: development of the article concept, data analysis, making significant important edits to the manuscript in order to increase the scientific value of the article. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac camber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-271. DOI: 10.1093/ehjci/jev014

2. Vrints ChJ, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3415-3537. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae177

3. Dzhioeva ON. Functional methods of amyloid cardiomyopathy diagnostic in practice and in expert centers: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(1):96-102. [Джиоева О.Н. Функциональная диагностика амилоидной кардиомиопатии в условиях практики и экспертных центров. *Терапевтический архив*. 2023;95(1):96-102]. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202081

4. Barbarash OL, Karpov YuA, Panov AV, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6110. [Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Панов А.В., и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6110]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6110

5. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020; 33(1):1-41.e8. DOI: 10.1016/j.echo.2019.07.001

6. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for heartcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542. DOI: 10.1161/hc0402.102975

7. Stepanova AI, Alekhin MN. Capabilities and limitation of speckle tracking stressechocardiography. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(1):10-17. [Степанова А.И., Алехин М.Н. Возможности и ограничения спекл-трекинг стресс-эхокардиографии. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(1):10-17]. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-10-17

8. Alekhin MN, Stepanova AI. Echocardiography in the Assessment of Postsystolic Shortening of the Left Ventricle Myocardium of the Heart. *Kardiologiia*. 2020;60(12):110-116. [Алехин М.Н., Степанова А.И. Эхокардиография в оценке постсистолического укорочения миокарда левого желудочка сердца. *Кардиология*. 2020;60(12):110-116.]. DOI: 10.18087/cardio.2020.12.n1087

9. Oleynikov VE, Smirnov YuG, Galimskaya VA, et al. New capabilities in assessing the left ventricular contractility by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):79-85. [Олейников В.Э., Смирнов Ю.Г., Галимская В.А., и др. Новые возможности оценки сократимости левого желудочка методом двухмерной speckle tracking эхокардиографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2020;35(3):79-85]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-79-85

10. Tyurina LG, Khamidova LT, Ryubalko NV, et al. Role of speckle-tracking echocardiography in diagnosis and further prognosis of coronary heart disease. *Medical alphabet*. 2023;(16):7-18. [Тюрина Л.Г., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., и др. Роль спекл-трэкинг-эхокардиографии в современной диагностике и прогнозе при коронарной недостаточности. *Медицинский алфавит*. 2023;(16):7-18]. DOI: 10.33667/2078-5631-2023-16-7-18

11. Shvets DA, Povetkin SV. Limitations of diagnosis of ischemic left ventricular dysfunction using the values of strain, twist and untwist in patients with myocardial infarction of various localization. *Kardiologiia*. 2024;64(3):55-62. [Швец Д.А., Поветкин С.В. Возможности диагностики ишемической дисфункции левого желудочка с помощью значений деформации, показателей вращения у больных инфарктом миокарда различной локализации. *Кардиология*. 2024;64(3):55-62]. DOI: 10.18087/cardio.2024.3.n2253

12. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definition for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovask Imaging*. 2015;16:1-11. DOI: 10.1093/ehjci/jeu184

13. Larsen AH, Clemmensen TS, Wiggers H, Poulsen SH. Left Ventricular Myocardial Contractile Reserve during Exercise Stress in Healthy Adults: A Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(10):1116-1126. DOI: 10.1016/j.echo.2018.06.010

14. Smedsrud MK, Sarvari S, Haugaa KH, et al. Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1086-93. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.022

15. Norum BI, Ruddox V, Edvardsen T, Otterstad JE. Diagnostic accuracy of left ventricular longitudinal function by speckle tracking echocardiography to predict significant coronary artery stenosis. A systematic review. *BMC Medical Imaging*. 2015;15(1):25-36. DOI: 10.1186/s12880-015-0067-y

16. Farag SI, El-Rabbat K, Mostafa SA, et al. The predictive value of speckle tracking during dobutamine stress echocardiography in patients with chronic stable angina. *Indian Heart Journal*. 2020;72:40-45. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.03.001

17. Leitman M, Tyomkin V, Peleg E, et al. Speckle tracking imaging in normal stress echocardiography. *J Ultrasound Med*. 2017;36:717-724. DOI: 10.7863/ultra.16.04010

18. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, et al. The clinical use of stress echocardiography in non-ischaemic heart disease: recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30:101-138. DOI: 10.1093/ehjci/jew190

19. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:1850191. DOI: 10.1016/j.echo.2012.10.008

20. Trusov YA, Shchukin YuV, Limareva LV. Prediction of adverse outcomes in the long-term follow-up period in patients with chronic heart failure who have suffered a myocardial infarction. *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(2):119-127. [Трусов Ю.А., Щукин Ю.В., Лимарева Л.В. Прогнозирование неблагоприятных исходов в отдаленном периоде наблюдения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда. *Наука и инновации в медицине*. 2025;10(2):119-127]. DOI: 10.35693/SIM655825

21. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. [Галявич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М., и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162]. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6162

22. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2751-68. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.073

23. Pieske P, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2019;40:3297-3317. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz641

24. Robinson S, Ring L, Oxborough D, et al. The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2024;11(1):16. DOI: 10.1186/s44156-024-00051-2

25. Germanova OA, Reshetnikova YuB, Efimova EP. *Modern methods of assessment of diastolic function of the left ventricle*. Samara, 2024. (In Russ.). [Германова О.А., Решетникова Ю.Б., Ефимова Е.П. *Современные методы оценки диастолической функции левого желудочка*. Самара, 2024].

26. Stepanova AI, Radova NF, Alekhin MN. Speckle tracking stress echocardiography on treadmill in assessment of the functional significance of the degree of coronary artery disease. *Kardiologiia*. 2021;61(3):4-11. [Степанова А.И., Радова Н.Ф., Алехин М.Н. Спекл-трекинг стресс-эхокардиография с использованием тредмил-теста в оценке функциональной значимости степени стеноза коронарных артерий. *Кардиология*. 2021;61(3):4-11]. DOI: 10.18087/cardio.2021.3.n1462

27. Qin S, Cao X, Zhang R, Liu H. Predictive value of speckle tracking technique for coronary artery stenosis in patients with coronary heart disease. *Am J Transl Res*. 2023;15(9):5873-5881. PMID: 37854206; PMCID: PMC10579018

28. Rumbinaitė E, Žaliaduonytė-Pekšienė D, Vieželis M, et al. Dobutamine-stress echocardiography speckle-tracking imaging in the assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with moderate and high probability of coronary artery disease. *Medicina*. 2016;52(6):331-339. DOI: 10.1016/j.medici.2016.11.005

29. Nishi T, Funabashi N, Ozawa K, et al. Regional layer-specific longitudinal peak systolic strain using exercise stress two-dimensional speckle-tracking echocardiography for the detection of functionally significant coronary artery disease. *Heart and Vessels*. 2019;34(8):1394-403. DOI: 10.1007/s00380-019-01361-w

30. Park JH, Woo JS, Ju S, et al. Layer-specific analysis of dobutamine stress echocardiography for the evaluation of coronary artery disease. *Medicine*. 2016;95(32):e4549-4557. DOI: 10.1097/MD.0000000000004549

31. Mansour MJ, Al-Jaroudi W, Hamoui O, et al. Multimodality imaging for evaluation of chest pain using strain analysis at rest and peak exercise. *Echocardiography*. 2018;35(8):1157-63. DOI: 10.1111/echo.13885

32. Ejlersen JA, Poulsen SH, Mortensen J, May O. Diagnostic value of layerspecific global longitudinal strain during adenosine stress in patients suspected of coronary artery disease. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2017;33(4):473-80. DOI: 10.1007/s10554-016-1022-x

33. Liu JH, Chen Y, Yuen M, et al. Incremental prognostic value of global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:22-27. DOI: 10.1186/s12933-016-0333-5

34. Wierzbowska-Drabik K, Trzos E, Kurpesa M, et al. Diabetes as an independent predictor of left ventricular longitudinal strain reduction at rest and during dobutamine stress test in patients with significant coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(11):1276-1286. DOI: 10.1093/ehjci/jex315

35. Philouze C, Obert P, Nottin S, et al. Dobutamine stress echocardiography unmasks early left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with uncomplicated type 2 diabetes: a comprehensive two-dimensional speckle-tracking imaging study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(5):587-597. DOI: 10.1016/j.echo.2017.12.006

36. Serrano-Ferrer J, Crendal E, Walther G, et al. Effects of lifestyle intervention on left ventricular regional myocardial function in metabolic syndrome patients from the RESOLVE randomized trial. *Metabolism*. 2016;65:1350-1360. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.05.006

37. Brainin P, Biering-Sørensen SR, Møgelvang R, et al. Post-systolic shortening: normal values and association with validated echocardiographic and invasive measures of cardiac function. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2019;35(2):327-37. DOI: 10.1007/s10554-018-1474-2

38. Brainin P, Hoffmann S, Fritz-Hansen T, et al. Usefulness of Postsystolic Shortening to Diagnose Coronary Artery Disease and Predict Future Cardiovascular Events in Stable Angina Pectoris. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(8):870-879.e3. DOI: 10.1016/j.echo.2018.05.007

39. Stepanova AI, Radova NF, Alekhin MN. Diagnostic value of postsystolic shortening of the left ventricular myocardium assessed during speckle tracking stress echocardiography on the treadmill in patients with coronary artery disease. *Kardiologiia*. 2022;62(1):57-64. [Степанова А.И., Радова Н.Ф., Алехин М.Н. Диагностическое значение постсистолического укорочения миокарда левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца при speckle-tracking стресс-эхокардиографии с использованием тредмил-теста. *Кардиология*. 2022;62(1):57-64]. DOI: 10.18087/cardio.2022.1.n1724

40. Rumbinaite E, Karuzas A, Verikas D, et al. Detection of Functionally Significant Coronary Artery Disease: Role of Regional Post Systolic Shortening. *J Cardiovasc Echogr*. 2020;30(3):131-139. DOI: 10.4103/jcecho.jcecho_55_19

41. Brainin P. Myocardial Postsystolic Shortening and Early Systolic Lengthening: Current Status and Future Directions. *Diagnostics*. 2021;11:1428-36. DOI: 10.3390/diagnostics11081428

42. Eek C, Grenne B, Brunvand H, et al. Postsystolic shortening is a strong predictor of recovery of systolic function in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(7):483-9. DOI: 10.1093/ejechocard/jer055

43. Terkelsen C, Hvitfeldt Poulsen S, Nørgaard BL, et al. Does Postsystolic Motion or Shortening Predict Recovery of Myocardial Function After Primary Percutanous Coronary Intervention? *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):505-511. DOI: 10.1016/j.echo.2006.10.004

44. Brainin P, Haahr-Pedersen S, Sengeløv M, et al. Presence of post-systolic shortening is an independent predictor of heart failure in patients following ST-segment elevation myocardial infarction. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2018;34(5):751-60. DOI: 10.1007/s10554-017-1288-7

Технический отчет | Technical report
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM643149

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Программа удаленной оценки приверженности лечению на основе опросника КОП-25: новый инструмент телемедицины для дистанционного анализа комплаентности

А.А. Гаранин, Ю.А. Трусов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – создание компьютерной программы с использованием современного языка программирования, позволяющей дистанционно оценивать приверженность лечению пациентов на основе отечественной шкалы КОП-25.

Материал и методы. Разработанная нами программа выполнена с использованием современного языка программирования Python 3.8. Данный электронный помощник позволяет в автоматическом режиме осуществлять сбор и систематизацию данных о комплаентности, проводить статистический анализ и хранить данные об анкетировании пациентов. Все эти процессы в зависимости от целей оператора могут осуществляться с использовнием локальных и облачных серверов. При необходимости передачи данных на расстоянии программа имеет функционал по «обезличиванию» данных о респонденте, что обеспечивает безопасное и корректное накопление и хранение данных.

Результаты. Программа позволяет оценивать шесть технических показателей, рассчитываемых по формулам: важность лекарственной терапии, важность медицинского сопровождения, важность модификации образа жизни, готовность к лекарственной терапии, готовность к медицинскому сопровождению, готовность к модификации образа жизни. Расчет по интегрированным формулам также позволяет вывести на экран пользователя результат расчета приверженности по четырем аспектам: приверженность модификации образа жизни; приверженность лекарственной терапии; приверженность медицинскому сопровождению; интегральная приверженность лечению. После окончания тестирования программа сохраняет ответы пациента в файл Excel, расположенный в корневой папке программы, в виде процентов, которые порождаются в зависимости от ответа пациентов в соответствии с классическим алгоритмом интерпретации результатов вопросника по интегрированным формулам.

Заключение. Разработанный программный продукт потенциально может быть применен в научном процессе при проведении когортных и популяционных исследований, которые направлены на оценку комплаентности и в рутинной медицинской практике, а также интегрирован в существующие и перспективные медицинские информационные системы.

Ключевые слова: приверженность лечению, электронный помощник, опросник КОП-25, телемедицина, телемониторинг.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Гаранин А.А., Трусов Ю.А. **Программа удаленной оценки приверженности лечению на основе опросника КОП-25: новый инструмент телемедицины для дистанционного анализа комплаентности.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):211-217. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM643149

Сведения об авторах
Гаранин А.А. – канд. мед. наук, директор научно-практического центра дистанционной медицины.
ORCID: 0000-0001-6665-1533
E-mail: a.a.garanin@samsmu.ru
***Трусов Юрий Александрович** – врач-кардиолог Клиник СамГМУ, ассистент кафедры пропедевтической терапии с курсом кардиологии.
ORCID: 0000-0001-6407-3880
E-mail: yu.a.trusov@samsmu.ru
Автор для переписки

Список сокращений
ХНИЗ – хроническое неинфекционное заболевание;
АГ – артериальная гипертензия; КОП – клиническая оценка приверженности;
ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ИМ – инфаркт миокарда;
ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет;
ФП – фибрилляция предсердия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Получено: 17.12.2024
Одобрено: 04.02.2025
Опубликовано: 25.04.2025

Remote assessment of treatment adherence based on the KP-25 questionnaire: a new telemedicine tool for remote compliance analysis

Andrei A. Garanin, Yurii A. Trusov

Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Abstract

Aim – creation of a computer program using a modern programming language that allows remote assessment of patient treatment adherence based on the national KP-25 scale.

Material and methods. The program we developed was implemented using the modern programming language Python 3.8. This electronic assistant allows the user to automatically collect and systematize compliance data, conduct statistical analysis and store patient survey data. All these processes, depending on the operator's goals, can be carried out using local and cloud servers. If it is necessary to transfer data remotely, the program has the functionality to 'depersonalize' data about the respondent, which ensures safe and correct accumulation and storage of data.

Results. The program allows the user to evaluate 6 technical indicators calculated using formulas: importance of drug therapy, importance of medical support, importance of lifestyle modification, readiness for drug therapy, readiness for medical support, readiness for lifestyle modification. Calculation using integrated formulas also allows the user to display the result of the

commitment calculation on the user's screen in four aspects: 1) commitment to lifestyle modification, 2) commitment to drug therapy, 3) commitment to medical support, 4) integral commitment to treatment. After the end of testing, the program saves the patient's answers to an Excel file located in the root folder of the program in the form of percentages, which are generated depending on the patient's response in accordance with the classical algorithm for interpreting the results of the questionnaire using integrated formulas.

Conclusion. This software product can potentially be used in the scientific process in conducting cohort and population-based studies aimed at assessing compliance in routine medical practice, as well as integrated into existing and promising medical information systems.

Keywords: treatment commitment, electronic assistant, COP-25 questionnaire, telemedicine, telemonitoring.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Garanin AA, Trusov YuA. **Remote assessment of treatment adherence based on the KP-25 questionnaire: a new telemedicine tool for remote compliance analysis**. *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):211-217.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM643149

Information about authors
Andrei A. Garanin – MD, Cand. Sci. (Medicine), Director of the Research and Practice Center for Telemedicine.
ORCID: 0000-0001-6665-1533
E-mail: a.a.garanin@samsmu.ru

***Yurii A. Trusov** – MD, cardiologist at the SamSMU Clinics, assistant at the Department of Propaedeutic Therapy with a course in cardiology.
ORCID: 0000-0001-6407-3880
E-mail: yu.a.trusov@samsmu.ru
Corresponding Author

Received: 17.12.2024
Accepted: 04.02.2025
Published: 25.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

Приверженность лечению (комплаентность) можно охарактеризовать как измеримую способность пациента следовать предписаниям врача. Она включает в себя регулярный прием медикаментов, изменения в образе жизни и соблюдение медицинских рекомендаций.

Комплаентность играет критически важную роль в достижении положительных результатов терапии и во многом определяет предстоящий прогноз состояния здоровья пациента. По утверждению специалистов Всемирной организации здравоохранения, соблюдение врачебных предписаний считается одним из наиболее значительных факторов, влияющих на общее здоровье общества [1, 2]. Акцент на приверженность лечению способен значительно повысить эффективность инициатив и программ здравоохранения.

На сегодняшний день методы оценки приверженности лечению можно разделить на две основные группы [3]: прямые методы (анализы и непосредственный контроль за приемом лекарственных средств) и косвенные методы (использование различных анкет и шкал).

Хотя прямые методы оценки соблюдения рекомендуемого лечения характеризуются высокой точностью, они не находят широкого применения в повседневной клинической практике и в основном используются в контексте клинических испытаний. Среди альтернативных подходов, таких как опросы, анализ посещаемости и анкетирование, именно анкетные методы считаются наиболее экономически выгодными для оценки соблюдения пациентами предписаний [4].

В современной клинической практике акцент делается на анкеты, которые позволяют проводить количественную оценку уровня приверженности лечению. Эти инструменты универсальны и могут применяться для пациентов с разными заболеваниями, а также обеспечивают автоматизированный сбор и анализ данных, что делает их особенно удобными.

Среди известных опросников, направленных на оценку комплаентности, следует выделить MMAS-4 и MMAS-8. Если MMAS-4 обладает ограниченной чувствительностью, специфичностью и надежностью [5], то его преемник MMAS-8 демонстрирует значительно улучшенные показатели чувствительности, сохраняя при этом сопоставимый уровень специфичности [6]. Однако стоит отметить, что степень доверия к этому новому инструменту требует дополнительных исследований. Несмотря на свои преимущества, такие как краткость и простота использования, оба опросника имеют ряд недостатков. Основными из них являются: качественная шкала, а не количественная для оценки; нехватка возможностей для анализа дополнительных аспектов приверженности, кроме лекарственной.

Чтобы избежать указанных ограничений, был разработан российский опросник для количественной оценки приверженности лечению – КОП-25. Этот инструмент, созданный в 2009 году для оценки соблюдения предписаний у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), впоследствии нашел применение в других областях медицины [7]. Особое значение оценка приверженности лечению приобретает у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ) в контексте амбулаторного диспансерного наблюдения. Протокол, опубликованный в 2015 году, обеспечивает подробное описание методов анализа приверженности лечению. Проведенные исследования подчеркивают высокую чувствительность, специфичность и надежность опросника КОП-25, что делает его ценным инструментом в клинической практике.

Эффективное динамическое наблюдение, как показывают исследования последних лет, может быть осуществлено с использованием телемедицинских технологий [8–10]. При внедрении в рутинную медицинскую практику информационно-коммуникационных технологий и телемедицинских средств возникает целый ряд аспектов, требующих глубокого анализа и поиска оптимальных решений для повышения качества медицинской помощи и улучшения взаимодействия между всеми участниками процесса.

ЦЕЛЬ

Создание компьютерной программы с использованием современного языка программирования, позволяющей дистанционно оценивать приверженность лечению пациентов на основе отечественной шкалы КОП-25.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На платформе научно-практического центра дистанционной медицины Самарского государственного медицинского университета разработаны программные инструменты для оценки соблюдения пациентами предписаний лечения с использованием отечественной шкалы КОП-25. Эти инструменты представляют собой комплекс программного обеспечения, включающий три веб-приложения. Данное решение позволяет медицинским специалистам оперативно и точно собирать информацию о приверженности пациентов лечению как во время амбулаторных очных визитов, так и в рамках телемедицинских консультаций.

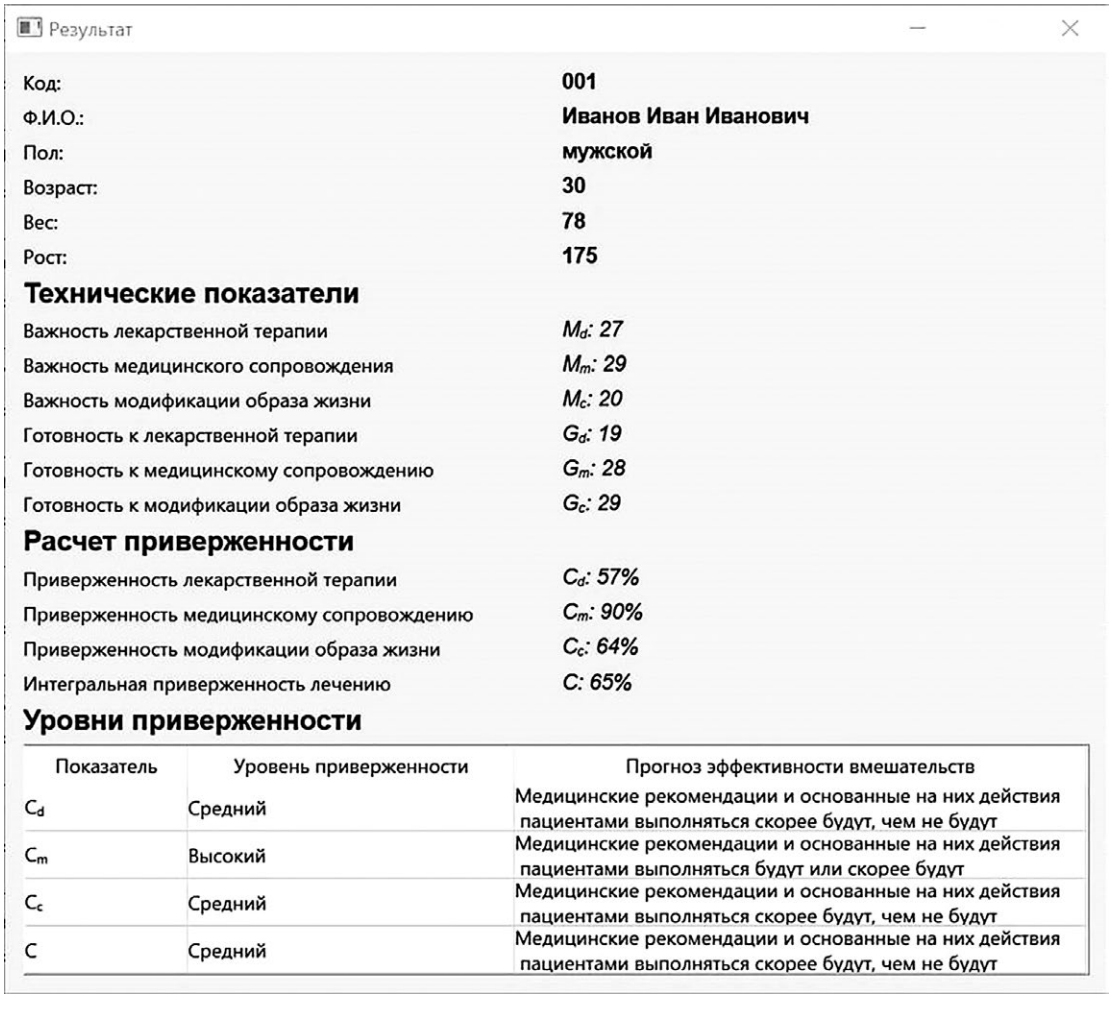
Разработанная нами программа выполнена с использованием современного языка программирования Python 3.8. Данный электронный помощник позволяет в автоматическом режиме осуществлять сбор и систематизацию данных о комплаентности, проводить статистический анализ и хранить данные об анкетировании пациентов. Все эти процессы в зависимости от целей оператора могут осуществляться с использовнием локальных и облачных серверов. При необходимости передачи данных на расстоянии программа имеет функционал по «обезличиванию» данных о респонденте, что обеспечивает безопасное и корректное накопление и хранение данных.

По результатам работы над электронным помощником были получены свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ: «Программа дистанционной количественной оценки приверженности лечению на базе вопросника КОП-25» (номер регистрации: 2024619892, дата регистрации: 27.04.2024); «Программа для количественной оценки приверженности лечению на основе шкалы КОП-25» (номер регистрации: 2024660040, дата регистрации: 02.05.2024); «Вопросник количественной оценки приверженности лечению: калькулятор КОП-25» (номер регистрации: 2024660243, дата регистрации: 03.05.2024).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Созданная нами программа предназначена для дистанционной количественной оценки приверженности лечению пациентов в процессе динамического наблюдения для проведения научных исследований, лечебного процесса или профилактических мероприятий и реализована на базе вопросника КОП-25. С этой целью на автоматизированное рабочее место врача устанавливается дистрибутив авторской программы и производится его распаковка на указанный пользователем диск. После распаковки электронного помощника можно начинать работу путем запуска программы с помощью исполняемого файла с разрешением .exe. При запуске программа генерирует окно на рабочем столе пользователя, которое содержит 25 вопросов, предусмотренных классическим вариантом шкалы КОП-25. После последовательного ответа на все вопросы программа в автоматическом режиме рассчитывает, согласно интегрированным формулам, показатели приверженности лечению, и затем пользователю предоставляется результат опроса с указанием суммы набранных баллов, их интерпретацией с определением уровня приверженности пациента лечению (**рисунок 1**).

Программа позволяет оценивать шесть технических показателей, рассчитываемых по формулам: важность


Результат

Код:	**001**
Ф.И.О.:	**Иванов Иван Иванович**
Пол:	**мужской**
Возраст:	**30**
Вес:	**78**
Рост:	**175**

Технические показатели

Важность лекарственной терапии	M_d: 27
Важность медицинского сопровождения	M_m: 29
Важность модификации образа жизни	M_c: 20
Готовность к лекарственной терапии	G_d: 19
Готовность к медицинскому сопровождению	G_m: 28
Готовность к модификации образа жизни	G_c: 29

Расчет приверженности

Приверженность лекарственной терапии	C_d: 57%
Приверженность медицинскому сопровождению	C_m: 90%
Приверженность модификации образа жизни	C_c: 64%
Интегральная приверженность лечению	C: 65%

Уровни приверженности

Показатель	Уровень приверженности	Прогноз эффективности вмешательств
C_d	Средний	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут
C_m	Высокий	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться будут или скорее будут
C_c	Средний	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут
C	Средний	Медицинские рекомендации и основанные на них действия пациентами выполняться скорее будут, чем не будут

Рисунок 1. *Внешний вид электронного помощника врача на основе отечественной шкалы КОП-25, порождаемого ядром программы при запуске из браузера.*

Figure 1. *Appearance of the doctor's electronic assistant based on the domestic scale KOP-25, generated by the core of the program when launched from the browser.*

Показатель	Обозначение	Номера вопросов (сумма баллов ответов)
Важность лекарственной терапии	Md	2, 3, 4, 6, 14
Важность медицинского сопровождения	Mm	1, 5, 10, 11, 13
Важность модификации образа жизни	Mc	7, 8, 9, 12, 15
Готовность к лекарственной терапии	Gd	16, 17, 18, 20, 21
Готовность к медицинскому сопровождению	Gm	16, 19, 20, 24, 25
Готовность к модификации образа жизни	Gc	19, 22, 23, 24, 25

Таблица 1. *Оценка 6 технических показателей по результатам интервьюирования пациента с помощью электронного варианта опросника КОП-25*

Table 1. *List of 6 technical indicators for the results of patient interviews using the electronic version of the KOP-25 questionnaire*

лекарственной терапии, важность медицинского сопровождения, важность модификации образа жизни, готовность к лекарственной терапии, готовность к медицинскому сопровождению, готовность к модификации образа жизни (**таблица 1**).

Расчет по интегрированным формулам также позволяет вывести на экран пользователя результат расчета приверженности по четырем аспектам: 1) приверженность модификации образа жизни; 2) приверженность лекарственной терапии; 3) приверженность медицинскому сопровождению; 4) интегральная приверженность лечению.

Расчет этих показателей производится по следующим формулам:

Приверженность модификации образа жизни:

$$Cc = 1 \div \frac{((30 \div Mc) \times (60 \div Gc))}{2} \times 100 \qquad (1),$$

где:
Cc – приверженность модификации образа жизни, %
Mc – важность модификации образа жизни, баллов
Gc – готовность к модификации образа жизни, баллов

Приверженность лекарственной терапии:

$$Cd = 1 \div \frac{((30 \div Md) \times (60 \div Gd))}{2} \times 100 \qquad (2),$$

где:
Cd – приверженность лекарственной терапии, %
Md – важность лекарственной терапии, баллов
Gd – готовность к лекарственной терапии, баллов

Приверженность медицинскому сопровождению:

$$Cm = 1 \div \frac{((30 \div Mm) \times (60 \div Gm))}{2} \times 100 \qquad (3),$$

где:
Cm – приверженность медицинскому сопровождению, %
Mm – важность медицинского сопровождения, баллов
Gm – готовность к медицинскому сопровождению, баллов

Интегральная приверженность лечению:

$$C = \frac{(Cm + 2Cc + 3Cd)}{6} \qquad (4),$$

где:
C – интегральная приверженность лечению
Cm – приверженность медицинскому сопровождению, %
Cc – приверженность модификации образа жизни, %
Cd – приверженность лекарственной терапии, %.

После окончания тестирования программа сохраняет ответы пациента в файл Excel, расположенный в корневой папке программы в виде процентов, которые порождаются в зависимости от ответа пациентов в соответствии с классическим алгоритмом интерпретации результатов вопросника по интегрированным формулам. При этом медицинский специалист может проводить серию исследований на группе пациентов, формируя базу данных на своем компьютере, а затем проводить популяционный анализ приверженности лечению, а также у определенной когорты лиц или конкретного пациента. Кроме того, программа позволяет дистанционно оценивать приверженность лечению стороннему наблюдателю, имеющему на это право, из любой точки и с любой ЭВМ, подключенной к сети Интернет, что позволит проводить массовую удаленную оценку приверженности лечению.

По итогам интервьюирования пациента по шкале КОП-25 электронным помощником врачу предоставляется возможность записи и передачи данных, а также формирования их базы. Это способствует принятию обоснованного решения о назначении пациенту лекарственных препаратов с учетом оцененной комплаентности. Предполагается несколько вариантов использования разработанного нами электронного помощника.

1. Установка на автоматизированное рабочее место фельдшера фельдшерско-акушерского пункта (ФАП) и удаленная оценка приверженности лечению пациентов, посещающих ФАП, врачом центральной районной больницы или регионального телемедицинского центра в процессе реализации дистанционного диспансерного наблюдения. Возможна также интеграция данного программного обеспечения с медицинскими информационными системами регионов.

2. Разработка мобильного приложения для пациента, находящегося на диспансерном наблюдении, для самостоятельного ответа на вопросы согласно опроснику КОП-25 и последующей оценки приверженности лечению с автоматической передачей данных в медицинскую информационную систему и анализом результатов лечащим врачом.

3. Разработка мобильного приложения для работников предприятий в рамках развития промышленной медицины и периодическая оценка приверженности лечению на рабочем месте с использованием данного электронного помощника работников, имеющих хронические неинфекционные заболевания.

Важной особенностью данного электронного помощника является возможность динамической оценки приверженности назначенной терапии: анализировать эффективность терапии и корректировать лечебный план можно на протяжении длительного времени. Электронный помощник не только фиксирует данные о приверженности, но и сравнивает результаты на различных этапах лечения, что позволяет выявлять тенденции и предлагать более персонализированное лечение, учитывающее индивидуальные потребности пациента и его поведение. Такой подход

способствует улучшению эффектов терапии и повышению общей удовлетворенности пациента результатами лечения. В условиях амбулаторного приема и телемедицинских консультаций часто наблюдаются временные ограничения, что затрудняет тщательное заполнение медицинской документации. Электронный помощник, упрощающий процесс ввода информации и хранения данных, является важным средством в оптимизации работы врачей.

В научно-практическом центре дистанционной медицины СамГМУ в настоящее время проводятся пилотные исследования, целью которых является оценка эффективности электронного помощника, особенно в рамках дистанционного диспансерного наблюдения. Изучается приверженность к лечению у пациентов с различными ХНИЗ. Эта проблема имеет критическое значение, поскольку многие из этих болезней требуют длительной терапии.

Согласно имеющимся данным, уровень неприверженности лечению варьируется от 4 до 88%, и в среднем лишь около 50% пациентов с ХНИЗ демонстрируют долгосрочную приверженность. Это подчеркивает необходимость разработки эффективных решений для улучшения приверженности лечению [11–14]. Электронный помощник может оказать значительное влияние на результаты лечения, не только учитывая новые данные, но и в результате оценки приверженности в динамике. Это позволит врачу оперативно реагировать на изменения в поведении пациентов.

Современные технологии могут значительно улучшить качество медицинской помощи и взаимодействие между врачом и пациентом, что, в свою очередь, повышает эффективность лечения. Оценка приверженности лечению становится особенно важной для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), поскольку эти заболевания занимают наиболее значимое место в структуре инвалидизации и смертности. Болезни системы кровообращения часто приводят к серьезным осложнениям, что подчеркивает необходимость адекватного и постоянного лечения. Однако в отечественном регистре РЕКВАЗА, организованном в Рязанской области, было выявлено значительное несоответствие между врачебными назначениями и современными клиническими рекомендациями. Это несоответствие подчеркивает важность внедрения систем, помогающих врачам более эффективно следить за приверженностью пациентов лечению и соответствовать актуальным клиническим стандартам. Согласно данным, среди 2548 амбулаторных пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), статины, которые играют ключевую роль в снижении риска сердечно-сосудистых событий, были назначены только в 28,7% случаев. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), этот показатель составил 42,3%, а у тех, кто пережил повторный ИМ, – 50%. Для пациентов с мозговым инсультом этот процент оказался всего 9,8%, а у больных с сахарным диабетом (СД) – 18,9% [15]. Эти численные данные подчеркивают крайне важную необходимость более аккуратного соблюдения рекомендаций при назначении терапии, что позволит минимизировать риск потенциальных осложнений и улучшить качество медицинских услуг. В исследовании ЭФФОРТ рассматривались пожилые пациенты старше 65 лет, при этом 81,1% из них принадлежали к возрастной группе 65–74 года. Эти лица страдали от АГ и имели подтвержденную ИБС, для которых показана терапия статинами. Однако среди них каждый третий перенес ИМ, а у 93% была диагностирована АГ, что указывает на уязвимость данной возрастной группы и необходимость особого внимания при их лечении. Несмотря на это, приверженность терапии осуществляется в значительной степени лишь на начальных этапах. Активное использование статинов фиксируется, как правило, в течение первых трех месяцев лечения. С увеличением срока наблюдения уровень приверженности резко снижается. Так, через три месяца 34,2% пациентов прекращают принимать назначенные препараты. В промежутке от четырех месяцев до одного года доля таких пациентов возрастает до 69,9%, а в период между одним и пятью годами приверженность падает до 72,7%. К сожалению, после пятилетнего срока почти 93,1% пациентов завершают лечение, что служит серьезным сигналом [16].

Многочисленные исследования показывают, что недостаточная приверженность у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) к приему пероральных антикоагулянтных препаратов может значительно снизить их эффективность в реальной клинической практике. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенных S. Salmasi и соавт. (2020), было проанализировано 30 различных исследований и установлено, что до 30% пациентов с ФП не соблюдают назначенную антикоагулянтную терапию [17]. Это подчеркивает необходимость концентрации на вопросах приверженности, так как низкий уровень соблюдения лечения может неблагоприятно сказаться на здоровье пациентов, увеличивая риск тромбообразования и инсультов. И еще одной группой являются пациенты с АГ, для которых также характерна недостаточная приверженность. В соответствии с данными ряда исследований, от 43 до 66% пациентов не следуют советам врачей о приеме антигипертензивных препаратов. Более того, через год после начала терапии от 40 до 65% пациентов прекращают принимать назначенные лекарства [18–20].

Установлено, что у людей с низкой приверженностью приему основных кардиологических препаратов риск госпитализации увеличивается на 10–40% [21, 22]. В работе R. Mathews и соавт. (2015) установлено, что лишь 71% из 7425 пациентов, прошедших чрескожное коронарное вмешательство, продолжали назначенное лечение через 6 недель после выписки. При этом 25% участников показали недостаточную приверженность, а 4% имели низкий уровень выполнения рекомендаций [23]. Особенно тревожным является тот факт, что более одной трети пациентов пропускают прием дезагрегантов дважды в неделю или чаще, что существенно увеличивает вероятность тромбообразования в стентированных артериях и повторных ИМ.

Исследование ST de Vries и соавт. выявило, что опыт у пациентов с сахарным диабетом 2 типа демонстрирует разную степень приверженности к терапии. Наиболее выраженные проблемы были обнаружены среди тех, кто использует сахароснижающие препараты: 37,6% пациентов не соблюдали установленный режим лечения. Каждый пятый пациент также проявил низкую приверженность антигипертензивным и гиполипидемическим средствам [24]. В похожем исследовании, проведенном M. Viana, было установлено, что среди больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) удержание терапии

с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) было высоким, тогда как для бета-адреноблокаторов и диуретиков уровень приверженности оказался значительно ниже.

Кстати, если бы для анализа приверженности терапии использовали лишь информацию об одном виде препарата, такая классификация была бы неверной в более чем 20% случаев [25]. Это подчеркивает значимость индивидуального подхода, в котором важно оценивать приверженность каждому препарату отдельно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приверженность пациентов лечению ХНИЗ и ее оценка становятся ключевым аспектом в сфере клинической медицины. Это особенно актуально в условиях телемедицинских консультаций и дистанционного мониторинга состояния здоровья. Интеграция электронных инструментов для оценки этого критерия в динамике и их использование в современных медицинских информационных системах могут способствовать оптимизации процессов обследования и лечения, а также повысить уровень приверженности пациентов назначенной терапии. Применение современных цифровых решений играет важную роль в научных исследованиях, направленных на разработку и внедрение программ первичной и вторичной профилактики ХНИЗ. Собранные данные могут стать в будущем базой для создания датасетов и машинного обучения на их основе, что послужит основой для разработки систем поддержки принятия врачебных решений. Таким образом, создание технологий, направленных на повышение оценки приверженности, открывает новые горизонты не только для улучшения качества медицинских услуг, но и для создания перспективных возможностей в области научного прогресса и клинической практики. Это может привести к более эффективным и индивидуализированным подходам к лечению пациентов, в том числе коморбидных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of Interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Гаранин А.А. – постановка задач, написание и редактирование статьи, тестирование программы для ЭВМ. Трусов Ю.А. – написание программы для ЭВМ, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Garanin A.A.: setting of tasks, writing and editing of the article, testing of computer software. Trusov Yu.A.: writing of the computer program, writing of the article. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nikolaev NA, Martynov AI, Skirdenko YuP, et al. Treatment management based on adherence: patient recommendation algorithms. Cross-disciplinary guidelines. *Medical news of North Caucasus*. 2020;15(4):461-468. [Николаев Н.А., Мартынов А.И., Скирденко Ю.П., и др. Управление лечением на основе приверженности: алгоритмы рекомендаций для пациентов. Междисциплинарные рекомендации. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):461-468]. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15109

2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Available at: https: www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

3. Lukina YuV, Kutishenko NP, Martsevich SYu, Drapkina OM. Questionnaires and scores for assessing medication adherence – advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and actual clinical practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020;19(3):2562. [Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю. Опросники и шкалы для оценки приверженности к лечению – преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2562]. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2562

4. Drapkina OM, Livzan MA, Martynov AI, et al. First Russian consensus on quantitative assessment of adherence to treatment: main provisions, algorithms and recommendations. *Medical news of North Caucasus*. 2018;1(12):259. [Драпкина О.М., Ливзан М.А., Мартынов А.И., и др. Первый Российский консенсус по количественной оценке приверженности к лечению: основные положения, алгоритмы и рекомендации . *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;1(12):259]. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13039

5. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. *Med Care*. 1986;24:67-73. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007

6. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(5):348-54. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x

7. Nikolaev NA. Russian universal questionnaire of quantitative assessment of adherence to treatment (KOP-25). *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;1(27):74. (In Russ.). [Николаев Н.А. Российский универсальный опросник количественной оценки приверженности к лечению (КОП-25). *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;1(27):74]. URL: https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-1/rossijskij-universalnyj-oprosnik-kolichestvennoj-otsenki-priverzhennosti-k-lecheniyu-kop-25/

8. Garanin AA, Mullova IS, Shkaeva OV, et al. Remote monitoring of outpatients discharged from the emergency cardiac care department. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3S):5072. [Гаранин А.А., Муллова И.С., Шкаева О.В., и др. Амбулаторный дистанционный мониторинг пациентов, выписанных из отделения неотложной кардиологии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3S):5072]. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5072

9. Drapkina OM, Korsunsky DV, Komkov DS, Kalinina AM. Prospects for developing and implementing remote blood pressure monitoring in patients under dispensary follow-up. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(3):3212. [Драпкина О.М., Корсунский Д.В., Комков Д.С., и др. Перспективы разработки и внедрения дистанционного контроля уровня артериального давления пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(3):3212]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3212

10. Sirotina AS, Kobyakova OS, Deev IA, et al. Remote monitoring of health status. Analytical review. *Social aspects of population*

health. 2022;68(2):1. [Сиротина А.С., Кобякова О.С., Деев И.А., и др. Удаленный мониторинг состояния здоровья. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(2):1]. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-2-1

11. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO), 2003.

12. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940. DOI: 10.1093/eurheartj/eht295

13. De Bacquer D, Astin F, Kotseva K, et al. Poor adherence to lifestyle recommendations in patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE surveys. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(2):383. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab115

14. Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M, et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(2):149. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac204

15. Zagrebalny AV, Martsevich SYu, Lukyanov MM, et al. Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: RECVAS Register data. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2016;19(1):9-14. [Загребальный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., и др. Качество гиполипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. *Профилактическая медицина*. 2016;19(1):9-14]. DOI: 10.17116/profmed20161919-14

16. Bubnova MG, Aronov DM, Deev AD. Statins in routine clinical care in elderly with hyperlipidemia and coronary heart disease. Russian program EFFORT. *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2018;1(30):5-16. [Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Деев А.Д. Терапия статинами в реальной клинической практике у пожилых пациентов с гиперлипидемией и коронарной болезнью сердца. Российская программа ЭФФОРТ. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1(30):5-16].

17. Salmasi S, Loewen PS, Tandun R. et al. Adherence to oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2020;10(4):e034778. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034778

18. Corrao G, Zambon A, Parodi A, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. 2008;26:819-24. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7

19. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M. Long term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens*. 2002;16:439. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001418

20. Fofanova TV, Ageev FT, Smirnova MD. Adherence to therapy in the outpatient setting: the ability to identify and assess the effectiveness of therapy. *Kardiologiia*. 2017;57(7):35-42. [Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии. *Кардиология*. 2017;57(7):35-42]. DOI: 10.18087/cardio.2017.7.10004

21. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-35. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986

22. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2011;29:610-8. DOI: 10.1097/HJH. 0b013e328342ca97

23. Mathews R, Peterson ED, Honeycutt E, et al. Early Medication Nonadherence After Acute Myocardial Infarction: Insights into Actionable Opportunities From the TReatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):347-356. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001223

24. de Vries ST, Keers JC, Visser R, et al. Medication beliefs, treatment complexity, and non-adherence to different drug classes in patients with type 2 diabetes. *J Psychosom Res*. 2014;76(2):134. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2013.11.003

25. Viana M, Laszczynska O, Mendes S, et al. Medication adherence to specific drug classes in chronic heart failure. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(10):1018-26. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.10.1018

Technical report | Технический отчет
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM624827

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Оценка давности наступления смерти методом краниоэнцефальной термометрии при однократном дискретном понижении внешней температуры

Г.В. Недугов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – разработка реализованного в формате компьютерной программы метода определения ДНС по КТ трупа в условиях его охлаждения при однократном дискретном понижении внешней температуры.

Материал и методы. Выполнено аналитическое и конечно-элементное моделирование динамики КТ при однократном дискретном понижении внешней температуры.

Результаты. Разработана математическая модель определения ДНС и неопределенности ее оценок при однократном дискретном понижении внешней температуры. Значения констант модельного уравнения и их дисперсий определены путем конечно-элементного моделирования динамики КТ в указанных условиях охлаждения. Вычислительный алгоритм данного метода определения ДНС и противопоказания к его применению реализованы на языке C# в виде программы Warm Bodies DSC.

Выводы. Разработанный метод и реализующее его приложение рекомендуются к использованию в судебно-медицинской практике для определения ДНС при однократном дискретном понижении внешней температуры.

Ключевые слова: охлаждение трупа, давность наступления смерти, краниоэнцефальная температура.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Недугов Г.В. **Оценка давности наступления смерти методом краниоэнцефальной термометрии при однократном дискретном понижении внешней температуры.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):218-223.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM624827

Сведения об авторе
Недугов Герман Владимирович – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины.
ORCID: 0000-0002-7380-3766
E-mail: nedugovh@mail.ru

Список сокращений
ДНС – давность наступления смерти;
КТ – краниоэнцефальная температура.

Получено: 19.12.2023
Одобрено: 09.03.2024
Опубликовано: 17.05.2024

A postmortem interval estimation by cranioencephalic thermometry at a single discrete decrease in ambient temperature

German V. Nedugov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to develop an estimation method and a computer program for determining the postmortem interval (PMI) by cranioencephalic temperature (CT) of a corpse under conditions of cooling with a single discrete decrease in ambient temperature.

Material and methods. We performed an analytical and finite element modeling of CT dynamics at a single discrete decrease in ambient temperature.

Results. A mathematical model has been developed for determining the PMI and the uncertainty of its estimates at a single discrete decrease in the ambient temperature. The constants' values of the model equation and their variances were determined on the basis of finite element modeling of CT dynamics under the specified cooling conditions. The computational algorithm of the specified method for determining PMI and limitations of its use were implemented in the Warm Bodies DSC program written on C#.

Conclusion. We can recommend using the developed method and software in forensic medicine to determine the PMI at a single discrete decrease in ambient temperature.

Keywords: corpse cooling, postmortem interval, cranioencephalic temperature.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Nedugov G.V. **A postmortem interval estimation by cranioencephalic thermometry at a single discrete decrease in ambient temperature.** *Science and Innovations in Medicine.* 2025;10(3):218-223. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM624827

Information about author
German V. Nedugov – Dr. Sci. (Medicine), Associate professor, Head of the Department of Forensic Medicine.
ORCID: 0000-0002-7380-3766
E-mail: nedugovh@mail.ru

Received: 19.12.2023
Accepted: 09.03.2024
Published: 17.05.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время «золотым стандартом» определения давности наступления смерти (ДНС) в раннем посмертном периоде по-прежнему остается метод C. Henssge, применение которого предполагает необходимость однократного измерения ректальной или краниоэнцефальной (КТ) температуры [1–5]. Названный метод основывается на предложенном в 1962 году исследователями T.K. Marshall и F.E. Hoare феноменологическом законе охлаждения глубоких тканей трупа при постоянной внешней температуре, имеющем вид трансцендентного уравнения:

$$\frac{T-T_a}{T_0-T_a}=\frac{p}{p-k}e^{-kt}-\frac{k}{p-k}e^{-pt}, \quad (1)$$

где T – текущая температура ядра трупа, °С; Ta – температура внешней среды, °С; T_0 – начальная температура тела в диагностической точке в момент наступления смерти человека, °С; k – постоянная охлаждения, ч$^{-1}$; p – постоянная температурного плато, ч$^{-1}$; t – ДНС, ч [6].

В своих модификациях уравнения (1) C. Henssge использовал установленные им на основе анализа большого объема эмпирических данных линейные зависимости константы температурного плато от константы охлаждения, а также среднестатистические значения последней при различных условиях остывания мертвого тела [7, 8]. Наиболее важным условием корректности результатов данного метода, сильно ограничивающим область его практического применения, является постоянство температуры внешней среды. Указанное обстоятельство послужило причиной ряда исследований, посвященных разработке адаптаций метода C. Henssge к условиям изменяющейся внешней температуры [9–11].

Одним из актуальных для судебно-медицинской экспертной практики типовых изменений температуры окружающей среды является ее однократное дискретное понижение, под которым понимается однократное снижение внешней температуры при сохранении ее постоянства в дальнейшем [12]. Данное типовое изменение условий охлаждения обычно наблюдается в случаях термометрии трупа уже после его перемещения с места обнаружения в холодильную камеру с иными температурными условиями. В подобной ситуации обычно точно известны температура окружающей среды до и после перемещения трупа и промежуток времени после его перемещения и до термометрии, а также результат последней [9]. Проведя серию экспериментов на манекенах, L. Althaus и C. Henssge разработали феноменологическую модель определения ДНС в указанных условиях охлаждения, основанную на уравнении (1) и данных ректальной термометрии [9]. В последующем названная модель была оптимизирована и реализована в формате компьютерной программы, помимо изменения температурного режима дополнительно учитывавшей возможность смены и других условий охлаждения мертвого тела, а именно характера его одежды и ложа, а также наличие ветра или водотока [12].

В целом полученные данные позволили решать задачу определения ДНС при однократном дискретном понижении внешней температуры путем ректальной термометрии трупа. Однако для получения корректных оценок ДНС на основе ректальной термометрии трупа начальный температурный режим внешней среды при ее дискретном понижении не должен превышать 23,2 °С [9, 13]. По этой причине предложенный L. Althaus и C. Henssge подход не применим, если начальная внешняя температура выше указанной границы, что существенно ограничивает область применения разработанного метода.

В отличие от ректальной температуры динамика КТ характеризуется отсутствием влияния внешней температуры на связь констант температурного плато и охлаждения, которая для данной диагностической точки имеет вид пропорции

$$p=8{,}425k. \quad (2)$$

Кроме того, определение ДНС методом краниоэнцефальной термометрии не требует измерения массы трупа [7, 8, 13]. Однако, несмотря на указанные преимущества, каких-либо технологий определения ДНС при однократном дискретном понижении внешней температуры путем краниоэнцефальной термометрии трупа до сих пор предложено не было. Между тем судебно-медицинская экспертная практика характеризуется потребностью в таких технологиях, имеющих, помимо прочего, реализации своих вычислительных алгоритмов в формате компьютерных программ.

ЦЕЛЬ

Разработка реализованного в формате компьютерной программы метода определения ДНС по КТ трупа в условиях его охлаждения при однократном дискретном понижении внешней температуры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологический дизайн исследования представляет собой разработку феноменологической модели определения ДНС при однократном дискретном понижении внешней температуры, выполненную на основе конечно-элементного моделирования динамики КТ в указанных условиях охлаждения трупа, с реализацией вычислительного алгоритма созданной модели в формате компьютерной программы.

В ходе математического моделирования в процессе охлаждения ядра трупа выделяли два периода: начальный и финальный, представляющие собой отрезки времени до и после изменения условий охлаждения соответственно. Модель динамики КТ в финальном периоде охлаждения трупа создавали на базе уравнения (1) с учетом линейной связи (2) его констант. Область значений констант уравнения (1) определяли путем численного поиска решений систем нелинейных уравнений (СНУ) Marshall – Hoare для двукратной термометрии трупа:

$$\begin{cases} T_{0_2}=\dfrac{\left(T_1-T_{a_2}\right)(p-k)}{pe^{-kt_2}-ke^{-pt_2}}, \\ T_{0_2}=\dfrac{\left(T_2-T_{a_2}\right)(p-k)}{pe^{-k\left(t_2+\Delta t\right)}-ke^{-p\left(t_2+\Delta t\right)}}, \end{cases} \quad (3)$$

где Ta_2 – финальная внешняя температура, °С; t_2 – продолжительность финального периода охлаждения, ч; T_1 – КТ при первой термометрии трупа в конце периода t_2, °С; T_2 – КТ при повторной термометрии трупа, °С; Δt – промежуток времени между термометриями трупа, ч (**рисунок 1**).

Для этого находили корни уравнения

$$\left(T_1-T_{a_2}\right)\left(pe^{-k\left(t_2+\Delta t\right)}-ke^{-p\left(t_2+\Delta t\right)}\right)- \\ -\left(T_2-T_{a_2}\right)\left(pe^{-kt_2}-ke^{-pt_2}\right)=0, \quad (4)$$

удовлетворяющие различным вариантам заданного типа охлаждения. Нелинейную оптимизацию полученных из СНУ (3) функций (4) с константами k и p в качестве переменных выполняли методом обобщенного понижающего градиента, реализованным в надстройке «Поиск решения» табличного процессора Microsoft Office Excel 2016.

Значения остальных показателей СНУ (3) находили путем компьютерного моделирования методом конечных элементов температурного поля головы в условиях конвективного теплообмена с коэффициентом теплоотдачи, равным 6 Вт/(м2·К), для различных сочетаний начального и финального периодов охлаждения при отсутствии внешних и внутренних источников тепловыделения. Граничные значения параметров указанных вариантов охлаждения составили: начальный период – 10–35 °С, финальный период – 4–11 °С, разность начальной и финальной внешних температур – 2–26 °С, продолжительность начального периода охлаждения – 1–21 ч, финального – 1–10 ч, интервала времени между первой и повторной термометриями трупа – 0,5–2 ч. Шаг дискретизации для внешних температур равнялся 1 °С, продолжительности периодов охлаждения – 1 ч, интервала времени между термометриями трупа – 0,5 ч. Всего на основе сгенерированных данных были найдены решения 148 невырожденных вариантов СНУ (3).

Для компьютерного моделирования посмертной динамики КТ использовали двумерную конечно-элементную модель мозгового отдела головы в форме квадранта радиусом 98 мм, состоявшего из равномерно распределенных однородных слоев кожно-апоневротического лоскута (5 мм), костей свода черепа (5 мм), ликвора субарахноидального пространства (2 мм) и головного мозга (86 мм). Теплофизические параметры указанных биотканей, процедуры нахождения начального и посмертного температурного полей расчетной области и валидации конечно-элементной модели подробно описаны нами ранее [14]. За КТ принимали температуру в точке с нулевой радиальной координатой.

Конечно-элементное моделирование посмертного температурного поля головы осуществляли с помощью бесплатно распространяемой версии приложения ELCUT 6.5 (https://elcut.ru/free_soft_r.htm). Остальные вычислительные процедуры производили с использованием приложения Microsoft Excel пакета Office 2016. Операции математического анализа выполняли с применением бесплатного веб-приложения WolframAlpha (https://www.wolframalpha.com). Код компьютерной программы определения ДНС и погрешностей полученных оценок составляли на языке программирования C# с использованием бесплатно распространяемой версии приложения Microsoft Visual Studio (https://visualstudio.microsoft.com/ru/downloads).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В начальный период охлаждения динамика КТ протекает согласно уравнению (1) со значениями констант, установленными C. Henssge [7, 8, 13]. Поэтому, располагая информацией о КТ на момент понижения внешней температуры, можно определить продолжительность начального периода охлаждения, которая представляет собой корень неявно заданного уравнения

$$1{,}135e^{-0{,}127t_1} - 0{,}135e^{-1{,}07t_1} - \frac{T_{0_2} - T_{a_1}}{T_{0_1} - T_{a_1}} = 0, \qquad (5)$$

где t_1 – продолжительность начального периода охлаждения, ч; T_{0_2} – КТ в момент смены режимов охлаждения, °С; Ta_1 – начальная внешняя температура, °С;

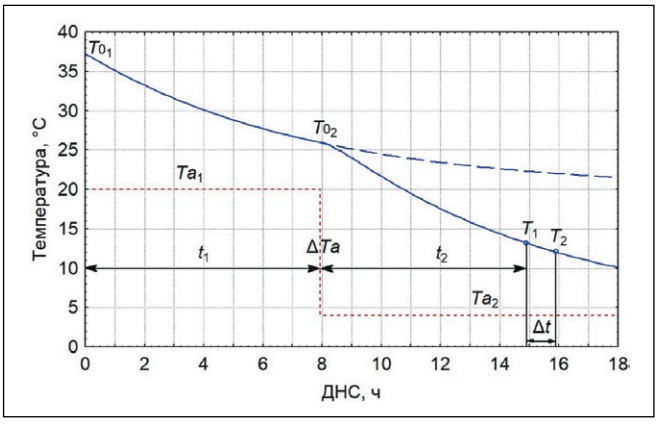


Рисунок 1. *Динамика КТ для данных из примера 1 (сплошная синяя линия). Красной штриховой линией маркирована динамика внешней температуры. Штриховой синей линией показана условная динамика КТ при отсутствии смены режима охлаждения.*

Figure 1. *Dynamics of cranioencephalic temperature on the example 1 (solid blue line). The red dashed line marks the dynamics of ambient temperature. The dashed blue line shows the conditional dynamics of cranioencephalic temperature in the absence of a change in cooling modes.*

T_{0_1} – начальная КТ, в соответствии с рекомендациями C. Henssge принимаемая равной 37,2 °С (**рисунок 1**).

Отсюда задача определения ДНС в заданных условиях сводится к задаче определения КТ в момент смены температурных режимов охлаждения.

Компьютерное моделирование охлаждения в рассматриваемых условиях показало, что в финальный период охлаждения динамика КТ также протекает согласно закону (1), но с неизвестными индивидуальными значениями констант охлаждения и температурного плато. Для нахождения областей значений констант k и p методом обобщенного понижающего градиента был выполнен поиск решений сгенерированных на основе конечно-элементной модели вариантов уравнения (4), удовлетворяющих заданным краевым условиям при различных режимах однократного дискретного понижения внешней температуры. Проведенный

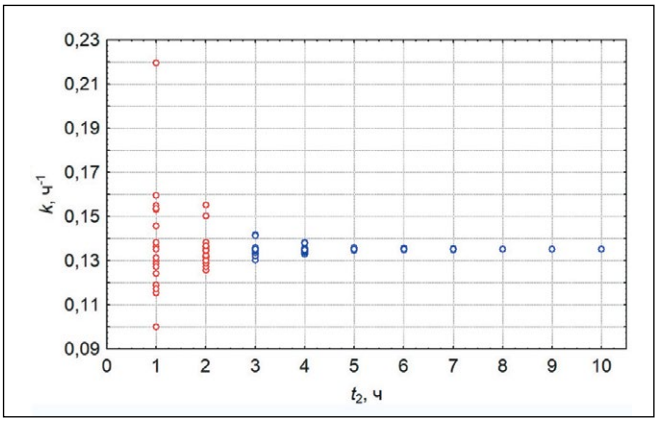


Рисунок 2. *Зависимость константы охлаждения от продолжительности финального периода охлаждения по данным конечно-элементного моделирования охлаждения трупа при различных режимах однократного дискретного понижения внешней температуры. Красным маркированы значения k при t_2 < 3 ч и ΔTa < 6 °С.*

Figure 2. *Dependence of the cooling constant on the duration of the final cooling period according to finite element modeling of corpse cooling under various modes of a single discrete decrease in ambient temperature. The values of k at t_2 < 3 h and ΔTa < 6 °C are marked in red.*

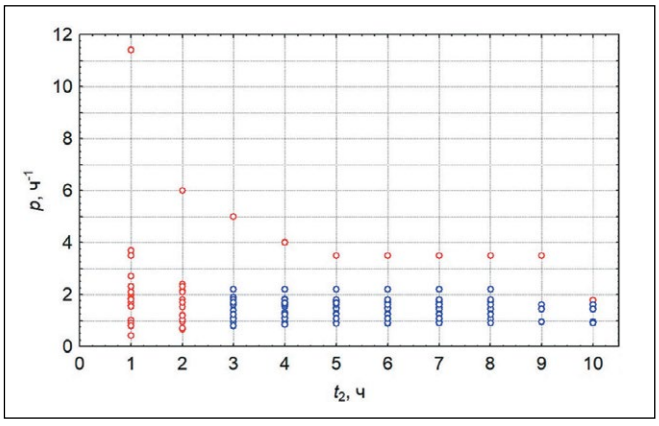


Рисунок 3. *Зависимость константы температурного плато от продолжительности финального периода охлаждения по данным конечно-элементного моделирования охлаждения трупа при различных режимах однократного дискретного понижения внешней температуры. Красным маркированы значения p при t_2 < 3 ч и ΔTa < 6 °C.*

Figure 3. *The dependence of the temperature plateau constant on the duration of the final cooling period according to finite element modeling of corpse cooling under various modes of a single discrete decrease in ambient temperature. The values of p at t_2 < 3 h and ΔTa < 6 °C are marked in red.*

поиск показал, что среднее значение константы *k* составляет 0,135 ч$^{-1}$, а ее дисперсия, будучи максимальной в первые 2 ч финального периода охлаждения, затем резко убывает, после 5 ч стремясь к нулю (**рисунок 2**). Максимальное отклонение константы охлаждения от своего среднего значения в период от 3 до 10 ч после понижения внешней температуры составило 0,007 ч$^{-1}$.

Значения константы p в первые 2 ч финального периода охлаждения, а также при разности Δ*Ta* начальной и финальной внешних температур менее 6 °C тоже характеризовались выраженной дисперсией, а при остальных вариантах рассматриваемых условий охлаждения распределение значений данной константы являлось равномерным со средним значением 1,4 ч$^{-1}$ и максимальным отклонением от среднего 0,8 ч$^{-1}$ (**рисунок 3**).

Полученные данные позволяют использовать установленные средние значения обеих констант при определении КТ в момент изменения внешней температуры с помощью любого из уравнений СНУ (3). Лучше использовать для этого первое уравнение, содержащее меньше аргументов и не требующее для выполнения расчетов повторной термометрии трупа. После расчета КТ на момент смены внешних температур продолжительность начального периода охлаждения определяется по формуле (5). Тогда искомая ДНС представляет собой сумму начального и финального периодов охлаждения: $t=t_2+t_1$, где t – ДНС, ч.

Пример 1. Труп обнаружен в помещении с температурой воздуха 20,0 °C, после чего доставлен в морг и помещен в холодильную камеру с температурой 4,1 °C, в которой спустя 7 ч после обнаружения и была выполнена краниоэнцефальная термометрия. КТ составила 14,0 °C. Необходимо определить ДНС на момент термометрии трупа.

Согласно СНУ (3), на момент изменения внешних температур КТ трупа равнялась

$$T_{0_2} = \frac{(14-4{,}1)(1{,}4-0{,}135)}{1{,}4e^{-0{,}135\cdot 7}-0{,}135e^{-1{,}4\cdot 7}} = 27{,}115 \ \ ^\circ\text{C}.$$

Подставив полученное значение КТ в уравнение (5), получаем выражение

$$1{,}135e^{-0{,}127t_1} - 0{,}135e^{-1{,}07t_1} - \frac{27{,}115-20}{37{,}2-20} = 0,$$

из которого находим t_1 = 7,95 ч. Отсюда ДНС на момент термометрии трупа равна

t = 7,95+7=14,95 ч.

Из-за использования средних значений констант СНУ (3) полученные с помощью изложенного метода оценки КТ будут сопровождаться наличием погрешностей. На величину последних дополнительно окажут влияние ошибки термометрии трупа и внешней среды, а также ошибки измерения продолжительности финального периода охлаждения. КТ в момент смены режимов охлаждения согласно первому уравнению СНУ (3) можно рассматривать как функцию

$$T_{0_2}=F(k, p, t_2, T_{a_2}, T_1) \qquad (6)$$

5 случайных величин. Тогда, предполагая отсутствие взаимной коррелированности ошибок аргументов данной функции, дисперсия погрешностей оценок КТ определяется из уравнения

$$\sigma^2_{T_{0_2}} = \left(\frac{\partial F}{\partial k}\right)^2\sigma^2_k + \left(\frac{\partial F}{\partial p}\right)^2\sigma^2_p + \left(\frac{\partial F}{\partial t_2}\right)^2\sigma^2_{t_2} + \left(\frac{\partial F}{\partial T_{a_2}}\right)^2\sigma^2_{T_{a_2}} + \left(\frac{\partial F}{\partial T_1}\right)^2\sigma^2_{T_1}, \qquad (7)$$

где σ^2 – дисперсия ошибок, а *F* – функция (6). При отсутствии информации о стандартных отклонениях ошибок их следует принимать равными одной трети от предельной погрешности соответствующего показателя.

Неопределенность оценок начального периода t_1 согласно данным [12] составляет

$$\sigma_{t_1} = 2{,}0889e^{-1{,}1411Q},$$

где *Q* – безразмерная температура, в рассматриваемом случае определяемая как

$$Q = \frac{T_{0_2}-T_{a_1}}{T_{0_1}-T_{a_1}}.$$

Итоговая дисперсия ошибок оценок определения ДНС является суммой дисперсий ошибок определения продолжительности начального и финального периодов охлаждения, а также КТ на момент смены режимов внешних температур:

$$\sigma^2_t = \sigma^2_{t_1} + \sigma^2_{t_2} + \left(\frac{\partial f(t)}{\partial T_{0_2}}\right)^2\sigma^2_{T_{0_2}},$$

где *f(t)* – неявная функция (5), частная производная которой по T_{0_2} определяется уравнением

$$\frac{\partial f(t)}{\partial T_{0_2}} = \left[(T_{a_1}-T_0)\left(0{,}14445e^{-1{,}07t_1} - 0{,}144145e^{-0{,}127t_1}\right)\right]^{-1}.$$

Зная дисперсию ошибок, можно рассчитать толерантный интервал ДНС:

$$ДНС = t \pm \sigma_t \cdot z_{1-\alpha},$$

Показатель x	Значение	Δx	σ	$\frac{\partial F}{\partial x}$	Произведения квадратов
T_1, °C	14	0,1	0,033333	2,324753	0,006004972
Ta_2, °C	4,1	0,1	0,033333	-1,32475	0,001949966
t_2, ч	7	0,333333	0,111111	3,106631	0,119150105
k, $ч^{-1}$	0,135	0,007	0,002333	142,9162	0,111203002
p, $ч^{-1}$	1,4	0,8	0,266667	1,751952	0,218263764

Таблица 1. *Промежуточные расчеты погрешности КТ в момент смены температурных режимов охлаждения трупа*
Table 1. *Intermediate calculations of the cranioencephalic temperature error at the time of changing the temperature regimes of cooling the corpse*

где t – оценка ДНС, ч; z – стандартная нормальная переменная; α – уровень значимости.

Пример 2. Определить 95% толерантный интервал ДНС для данных из примера 1, приняв абсолютные предельные ошибки термометрии трупа и внешней среды равными 0,1 °С, а финального периода охлаждения – 20 минутам (0,333 ч).

Результаты промежуточных расчетов дисперсии погрешностей КТ в момент смены температурных режимов охлаждения приведены **в таблице 1**.

Суммируя произведения квадратов, находим, что дисперсия КТ равна 0,4566.

Поскольку

$$Q = \frac{27{,}115 - 20}{37{,}2 - 20} = 0{,}4137,$$

то

$$\sigma_{t_1} = 2{,}0889e^{-1{,}1411 \cdot 0{,}4137} = 1{,}3029.$$

Отсюда

$$\sigma_t = \sqrt{1{,}3029^2 + 0{,}1111^2 + 0{,}4566\left[(20 - 27{,}115)\left(0{,}14445e^{-1{,}07 \cdot 7{,}95} - 0{,}144145e^{-0{,}127 \cdot 7{,}95}\right)\right]^{-2}} = 1{,}51 \text{ ч.}$$

Перемножая значение стандартной нормальной переменной, равное 1,960, на стандартное отклонение ошибок ДНС, находим 95% толерантный интервал последней:

$$ДНС = 14{,}95 \pm 2{,}95 \text{ ч.}$$

Изложенный вычислительный алгоритм был формализован на языке C# в компьютерной программе Warm Bodies SDC (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023687943). Данное приложение на основе предложенной математической модели вычисляет ДНС по КТ трупа при однократном дискретном понижении постоянной температуры внешней среды на 6 °С и более и продолжительности финального периода охлаждения от 3 до 10 ч. Помимо точечных программа находит двусторонние интервальные оценки ДНС для требуемого уровня доверительной вероятности. Величина рассчитываемых ошибок включает погрешности, вызванные возможными отклонениями индивидуальных условий охлаждения от среднестатистических, а также погрешности измерения входных параметров.

Предельные ошибки последних заданы равными 0,1 °С для показателей температуры и 5% для длины финального периода охлаждения. Вычисление продолжительности начального периода охлаждения приложение выполняет итеративным методом Ньютона. При выявлении вырожденных вариантов охлаждения программа выполняет остановку расчетов с выводом соответствующего предупреждающего окна. Для работы с программой пользователю необходимо указать результат однократного измерения КТ трупа, начальную и финальную внешнюю температуру, интервал времени между моментом понижения внешней температуры и термометрией тела, начальную КТ, а также допустимую вероятность ошибки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное в рамках настоящего исследования компьютерное моделирование показало соответствие динамики КТ после однократного дискретного понижения внешней температуры уравнению (1) Marshall – Hoare. Указанный характер охлаждения в подобных условиях, видимо, присущ всем глубоким тканям трупа, поскольку такой же феномен отмечали L. Althaus и C. Henssge при изучении динамики ректальной температуры [9]. Однако из-за невозможности установить индивидуальные значения констант уравнения (1) в финальную фазу охлаждения указанные авторы при разработке своего метода определения ДНС прибегли к замене уравнения (1) собственным эмпирическим выражением.

В отличие от подхода L. Althaus и C. Henssge в предложенном в рамках настоящего исследования методе для определения КТ в момент смены температурных режимов охлаждения используется исходное уравнение Marshall – Hoare со средними значениями констант охлаждения и температурного плато, полученными путем компьютерного моделирования более широкого круга разнообразных вариантов дискретного понижения внешней температуры. Дополнительно метод предусматривает вычисление неопределенности как оценок КТ в момент смены режимов охлаждения, так и итоговых оценок ДНС на основе дисперсий констант уравнения (1), а также погрешностей измеряемых показателей температуры и времени.

Ограничениями к использованию разработанного метода могут быть возможные несоответствия реальных условий охлаждения смоделированным в компьютерном эксперименте. Причинами возможных несоответствий являются: 1) перенос теплоты за счет теплопроводности при наличии контакта охлаждаемой части тела с другими физическими телами; 2) конвекция в нестандартных условиях при иных коэффициентах теплоотдачи; 3) отличные от модельных теплофизические свойства тканей охлаждаемой области тела.

Однако выбранная для моделирования охлаждаемая часть тела наиболее устойчива к влиянию перечисленных факторов на результаты определения ДНС. Это объясняется тем, что форма головы очень близка к таковой шара, у которого с касательной плоскостью имеется всего одна общая точка. Данное обстоятельство позволяет пренебречь процессами теплопроводности при расположении головы трупа на ровной поверхности. Также анатомическое строение головы и учитываемых в ее геометрической модели слоев характеризуется минимальной вариабельностью. Кроме того, значения констант уравнения (1) для нестандартных вариантов охлаждения (наличие головного убора, сильный ветер, контакт с жидкостью) могут быть

уточнены в дальнейших исследованиях путем конечно-элементного моделирования соответствующих условий охлаждения [15–17].

Разработанный метод противопоказан к использованию при продолжительности финального периода охлаждения менее 3 ч и при разности начального и финального температурных режимов внешней среды менее 6 °C. В первом из этих случаев в течении охлаждения не выражены экспоненциальная фаза и фаза выравнивания температур, а во втором – фаза температурного плато. Эти обстоятельства закономерно сопровождаются несоответствием математической модели (1) условиям охлаждения с увеличением дисперсии констант уравнения (1) и ростом погрешностей оценок ДНС. Оба указанных противопоказания легко устранимы на практике. Для этого в первом случае достаточно выполнять термометрию трупа спустя более длительный срок после его перемещения в другие условия охлаждения. Во втором случае целесообразно в расчетах принимать внешнюю температуру постоянной, равной среднему значению суммы начальной и финальной внешних температур, с предельной ошибкой ее измерения величиной 3 °C.

Также к числу противопоказаний относятся ограничения, присущие всем термометрическим методам определения ДНС, основанным на модификациях C. Henssge уравнения (1), например, инсоляция, значительные колебания внешней температуры в начальном и финальном периодах охлаждения, выраженные отклонения от нормотермического танатогенеза [7, 8, 13].

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод определения ДНС и погрешностей ее оценок по КТ трупа в условиях его охлаждения при однократном дискретном понижении внешней температуры.

2. Вычислительный алгоритм предложенного метода определения ДНС и противопоказания к его использованию реализованы в формате прикладной программы Warm Bodies DSC.

3. Разработанный метод и реализующее его приложение рекомендуются к использованию в судебно-медицинской экспертной практике для термометрического определения ДНС при однократном дискретном понижении внешней температуры.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе автора без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the author's initiative without external funding.
Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The author declares that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hubig M, Muggenthaler H, Mall G. Confidence intervals in temperature-based death time determination. *Leg Med (Tokyo)*. 2015;17(1):48-51. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.08.002

2. Schweitzer W, Thali MJ. Computationally approximated solution for the equation for Henssge's time of death estimation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):201. DOI: 10.1186/s12911-019-0920-y

3. Potente S, Henneicke L, Schmidt P. Prism - A novel approach to dead body cooling and its parameters. *Forensic Sci Int*. 2021;325:110870. DOI: 10.1016/j.forsciint.2021.110870

4. Laplace K, Baccino E, Peyron PA. Estimation of the time since death based on body cooling: a comparative study of four temperature-based methods. *Int J Legal Med*. 2021;135(6):2479-2487. DOI: 10.1007/s00414-021-02635-7

5. Wei T, Abraham J, Wang Y. Comment on the Marshall-Hoare-Henssge model for estimating the time since death. *J Forensic Sci*. 2023;68(2):676-681. DOI: 10.1111/1556-4029.15218

6. Marshall TK, Hoare FE. Estimating the time of death. The rectal cooling after death and its mathematical expression. *J Forensic Sci*. 1962;7(1):56-81.

7. Henssge C. Death time estimation in case work. I. The rectal temperature time of death nomogram. *Forensic Sci Int*. 1988;38(3-4):209-236. DOI: 10.1016/0379-0738(88)90168-5

8. Henssge C. Rectal temperature time of death nomogram: dependence of corrective factors on the body weight under stronger thermic insulation conditions. *Forensic Sci Int*. 1992;54(1):51-66. DOI: 10.1016/0379-0738(92)90080-G

9. Althaus L, Henssge C. Rectal temperature time of death nomogram: sudden change of ambient temperature. *Forensic Sci Int*. 1999;99(3):171-178. DOI: 10.1016/s0379-0738(98)00188-1

10. Bisegna P, Henssge C, Althaus L, Giusti G. Estimation of the time since death: sudden increase of ambient temperature. *Forensic Sci Int*. 2008;176(2-3):196-199. DOI: 10.1016/j.forsciint.2007.09.007

11. Nedugov GV. Double exponential model of corpse cooling under conditions of linearly varying ambient temperature. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2021;7(4):19-28. (In Russ.). [Недугов Г.В. Двойная экспоненциальная модель охлаждения трупа в условиях линейно изменяющейся внешней температуры. *Судебная медицина*. 2021;7(4):19-28]. DOI: 10.17816/fm429

12. Nedugov GV. New computer technologies to determine postmortem interval by the Henssge method. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2021;7(3):152-158. (In Russ.). [Недугов Г.В. Новые компьютерные технологии определения давности наступления смерти по методу Henssge. *Судебная медицина*. 2021;7(3):152-158]. DOI: 10.17816/fm406

13. Henssge C, Madea B. Estimation of the time since death in the early post-mortem period. *Forensic Sci Int*. 2004;144(2-3):167-75. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.04.051

14. Nedugov GV. Estimation of the postmortem interval by the method of finite element modeling of postmortem heat transfer in human head. *Science & Innovations in Medicine*. 2022;7(3):179-185. [Недугов Г.В. Оценка давности наступления смерти методом конечно-элементного моделирования посмертного теплообмена головы. *Наука и инновации в медицине*. 2022;7(3):179-185]. DOI: 10.35693/2500-1388-2022-7-3-179-185

15. Schenkl S, Muggenthaler H, Hubig M, et al. Automatic CT-based finite element model generation for temperature-based death time estimation: feasibility study and sensitivity analysis. *Int J Legal Med*. 2017;131(3):699-712. DOI: 10.1007/s00414-016-1523-0

16. Subramaniam JS, Hubig M, Muggenthaler H, et al. Sensitivity of temperature-based time since death estimation on measurement location. *Int J Legal Med*. 2023;137(6):1815-1837. DOI: 10.1007/s00414-023-03040-y

17. Ullrich J, Weiser M, Shanmugam Subramaniam J, et al. The impact of anatomy variation on temperature based time of death estimation. *Int J Legal Med*. 2023;137(5):1615-1627. DOI: 10.1007/s00414-023-03026-w

Оригинальное исследование | Original research
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM680762

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Повышение уровня врачебных компетенций в области ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q с помощью внедрения программы дополнительного профессионального образования

Я.В. Власов[1], Т.С. Сюняков[2, 3], А.Я. Гайдук[4, 5], А.В. Гажева[5], Н.Н. Камынина[5], О.В. Песнева[6], Т.Б. Бухарова[7], С.С. Никитин[7], С.И. Куцев[7]

[1]НКО «Всероссийский союз общественных объединений пациентов» (Москва, Российская Федерация)
[2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр психического здоровья (Ташкент, Республика Узбекистан)
[3]ГБУЗ «Психиатрическая клиника №1 имени Н.А. Алексеева» департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Российская Федерация)
[4]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)
[5]ГБУ «Национальный исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Российская Федерация)
[6]ООО «Медконсул» (Москва, Российская Федерация)
[7]Институт высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (Москва, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – оценка эффективности дополнительной программы образования «Многопрофильный подход к ведению пациентов с подтвержденным диагнозом спинальная мышечная атрофия 5q» (36 часов) (далее – Программа ДПО по СМА5q) в качестве инструмента повышения уровня компетенций врачей, входящих в многопрофильную бригаду по оказанию медицинской помощи пациентам со СМА5q.

Материал и методы. Использованы материалы, заполненные преподавателями курса и обучающимися, прошедшими подготовку по Программе ДПО по СМА5q. Указанные материалы представляли собой бланки входного контроля, бланки итоговой аттестации и аттестационные ведомости, которые были предоставлены Институтом высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».

Результаты. По состоянию на январь 2025 года подготовку прошли 136 обучающихся из 39 субъектов РФ. В ходе итоговой аттестации по обучающей программе все обучающиеся показали сравнительно высокий уровень компетенций при выполнении тестовых заданий: 70–80% правильных ответов дали 96 обучающихся, 81–90% – 36, 91–100% – 4. Как минимум на один контрольный вопрос ответили 42 обучающихся, на два – 85 и на все три вопроса – 9 врачей.

Выводы. Программа ДПО по СМА5q показала эффективность в повышении компетенций врачей, составляющих многопрофильную бригаду. Внедрение данной Программы ДПО по СМА5q способно повысить доступность и эффективность использования высокозатратной патогенетической терапии пациентов со СМА5q.

Ключевые слова: дополнительная программа образования, спинальная мышечная атрофия 5q, СМА5q.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Власов Я.В., Сюняков Т.С., Гайдук А.Я., Гажева А.В., Камынина Н.Н., Песнева О.В., Бухарова Т.Б., Никитин С.С., Куцев С.И. **Повышение уровня врачебных компетенций в области ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q с помощью внедрения программы дополнительного профессионального образования.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):224-231.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM680762

Сведения об авторах
Власов Я.В. – д-р мед. наук, профессор, сопредседатель.
ORCID: 0000-0002-9471-9088
E-mail: jansams99@inbox.ru
Сюняков Т.С. – канд. мед. наук, советник по науке.
ORCID: 0000-0002-4334-1601
E-mail: sjunja@gmail.com
***Гайдук Арсений Янович** – и.о. директора Международного научно-образовательного центра нейропсихиатрии.
ORCID: 0000-0002-4015-3162
E-mail: a.j.gayduk@samsmu.ru
Гажева А.В. – канд. мед. наук, доцент, начальник отдела координации организационно-методической работы в здравоохранении.
ORCID: 0000-0003-2665-5606
E-mail: karina.keri@mail.ru
Камынина Н.Н. – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе.
ORCID: 0000-0002-0925-5822
E-mail: kamyninaNN@zdrav.mos.ru
Песнева О.В. – генеральный директор.
ORCID: 0009-0001-0152-8718
E-mail: pesnevaov@mail.ru
Бухарова Т.Б. – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории генетики стволовых клеток.
ORCID: 0000-0003-0481-256X
E-mail: bukharova-rmt@yandex.ru
Никитин С.С. – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой генетики неврологических заболеваний.
ORCID: 0000-0003-3292-2758
E-mail: maria_fnc@mail.ru
Куцев С.И. – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист Минздрава РФ по медицинской генетике, директор.
ORCID: 0000-0002-3133-8018
E-mail: kutsev@mail.ru
Автор для переписки

Список сокращений
ДПО СМА5q – дополнительная программа образования «Многопрофильный подход к ведению пациентов с подтвержденным диагнозом спинальная мышечная атрофия 5q»; СМА5q – спинальная мышечная атрофия 5q; ОПОП – основная профессиональная образовательная программа; ПС – профессиональный стандарт; ФГОС – федеральный государственный образовательный стандарт; ОПК – общепрофессиональная компетенция; ПК – профессиональная компетенция.

Получено: 27.05.2025
Одобрено: 05.08.2025
Опубликовано: 11.08.2025

Improving the quality of medical care for patients with 5q spinal muscular atrophy through the implementation of continuing professional education programs

Yan V. Vlasov[1], Timur S. Syunyakov[2, 3], Arsenii Ya. Gayduk[4, 5], Anastasiya V. Gazheva[5], Natalya N. Kamynina[5], Olga V. Pesneva[6], Tatyana B. Bukharova[7], Sergei S. Nikitin[7], Sergei I. Kutsev[7]

[1]All-Russian Union of Public Associations of Patients (Moscow, Russian Federation)
[2]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Mental Health (Tashkent, Republic of Uzbekistan)
[3]Psychiatric Clinic No. 1 named after N.A. Alekseev (Moscow, Russian Federation)
[4]Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)
[5]National Research Institute of Public Health and Healthcare Management (Moscow, Russian Federation)
[6]MedConsul (Moscow, Russian Federation)
[7]Academician N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center (Moscow, Russian Federation)

Abstract

Aim – to evaluate the effectiveness of the continuing professional education program "Multidisciplinary approach to managing patients with a confirmed diagnosis of 5q spinal muscular atrophy" (36 hours; hereinafter referred to as the SMA5q CPE Program) as a tool for improving the level of competence of doctors within multidisciplinary teams providing medical care to SMA5q patients.

Material and methods. The study used the materials completed by course teachers and students who had completed training under the SMA5q CPE Program. These materials included entrance control forms, final certification forms, and certification reports, which were provided by the Institute of Higher and Continuing Professional Education of the N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center.

Results. As of January 2025, 136 students from 39 administrative entities of the Russian Federation had completed the training. During the final certification of the training program, all students demonstrated a relatively high level of competence in completing test tasks: 70-80% correct answers were given by 96 students, 81-90% by 36, 91-100% by 4. At least one control question was answered by 42 students, two by 85, and all three questions, by 9 doctors.

Conclusions. The SMA5q CPE Program has proven effective in improving the competencies of doctors who make up a multidisciplinary team. The implementation of this SMA5q CPE Program can increase the availability and effectiveness of high-cost pathogenetic therapy for patients with SMA5q.

Keywords: additional education program, 5q spinal muscular atrophy, SMA5q.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Vlasov YaV, Syunyakov TS, Gayduk AYa, Gazheva AV, Kamynina NN, Pesneva OV, Bukharova TB, Nikitin SS, Kutsev SI. **Improving the quality of medical care for patients with 5q spinal muscular atrophy through the implementation of continuing professional education programs.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):224-231. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM680762

Information about authors
Yan V. Vlasov – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Co-Chair.
ORCID: 0000-0002-9471-9088
E-mail: jansams99@inbox.ru
Timur S. Syunyakov – Cand. Sci. (Medicine), Science Advisor.
ORCID: 0000-0002-4334-1601
E-mail: sjunja@gmail.com
***Arsenii Ya. Gayduk** – Acting Director of the International Scientific and Educational Center for Neuropsychiatry.
ORCID: 0000-0002-4015-3162
E-mail: a.j.gayduk@samsmu.ru
Anastasiya V. Gazheva – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department for Coordination of Organizational and Methodological Work in Healthcare.
ORCID: 0000-0003-2665-5606
E-mail: karina.keri@mail.ru
Natalya N. Kamynina – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Deputy Director for Research.
ORCID: 0000-0002-0925-5822
E-mail: kamyninaNN@zdrav.mos.ru
Olga V. Pesneva – CEO.
ORCID: 0009-0001-0152-8718
E-mail: pesnevaov@mail.ru
Tatyana B. Bukharova – Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Stem Cell Genetics.
ORCID: 0000-0003-0481-256X
E-mail: bukharova-rmt@yandex.ru
Sergei S. Nikitin – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Genetics of Neurological Diseases.
ORCID: 0000-0003-3292-2758
E-mail: maria_fnc@mail.ru
Sergei I. Kutsev – Dr. Sci. (Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Specialist of the Ministry of Health of the Russian Federation in Medical Genetics, Director.
ORCID: 0000-0002-3133-8018
E-mail: kutsev@mail.ru
Corresponding Author

Received: 27.05.2025
Accepted: 05.08.2025
Published: 11.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Спинальная мышечная атрофия 5q (СМА5q) – тяжелое жизнеугрожающее орфанное наследственное заболевание, преимущественно развивающееся в детском возрасте [1–4]. В соответствии с Клиническими рекомендациями по СМА5q (2024) к ведению пациентов со СМА5q необходимо привлекать врачей-специалистов в составе многопрофильной команды [5–7]. Координатором мультидисциплинарной команды, оказывающей медицинскую помощь пациентам со СМА5q, является врач-невролог[1], а участниками – врачи-педиатры, врачи-терапевты, врачи травматологи-ортопеды, врачи анестезиологи-реаниматологи, врачи-пульмонологи, врачи-гастроэнтерологи, врачи-диетологи, врачи по лечебной физкультуре, врачи физической и реабилитационной медицины, врачи по паллиативной медицинской помощи [8, 9].

В то же время некоторые работы выявили недостаточную готовность врачей-специалистов к оказанию медицинской помощи пациентам со СМА5q на основе современного многопрофильного подхода [10–13]. Кроме того, проведенный нами анализ Профессионального стандарта «Врач-невролог» №1240 (далее – ПС)[2] показал, что документ содержит обобщенные данные о трудовых функциях, описанных как ориентировочные трудовые

[1] Клинические рекомендации МЗ РФ «Проксимальная СМА5q», дети, 2023, с.67.
Клинические рекомендации МЗ РФ «5q-ассоциированная спинальная мышечная атрофия», взрослые, 2024, с. 77.
[2] Утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 января 2019 года №51н, в редакции от 25 сентября 2023 г.

действия, необходимые умения и знания. Специфические знания, необходимые для ведения пациентов со СМА5q, в данном документе описаны через упоминание знания «этиологии, патогенеза, диагностики, клинических проявлений, …современных методов лечения… *основных* заболеваний и (или) состояний нервной системы», в том числе «нервно-мышечных заболеваний». Какие именно заболевания и состояния нервной системы являются «основными» и относится ли к таковым СМА5q, в ПС не указано.

Анализ Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – 31.08.42 «Неврология»[1] (ФГОС) свидетельствует о возможности произвольного

Наименование разделов дисциплин	Формируемые компетенции			
	врачей-генетиков	врачей-неврологов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей травматологов-ортопедов, врачей анестезиологов-реаниматологов, врачей-пульмонологов, врачей-гастроэнтерологов, врачей-диетологов, врачей по лечебной физкультуре и спортивной медицине	врачей-педиатров	врачей по медицинской реабилитации, врачей по паллиативной медицинской помощи
«Наследственная СМА5q: этиопатогенез, классификация, особенности клинических проявлений и диагностика»	ПК-5. Диагностическая деятельность: готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем. ПК-6. Лечебная деятельность: готовность к ведению и лечению пациентов с наследственными заболеваниями.	ОПК-5. Способен назначать лечение пациентам при заболеваниях и (или) состояниях, контролировать его эффективность и безопасность ПК-5. ОПК-6. Способен проводить и контролировать эффективность мероприятий по медицинской реабилитации при заболеваниях и (или) состояниях, в том числе при реализации индивидуальных программ реабилитации или абилитации инвалидов ПК-6.	ОПК-4. Способен применять медицинские изделия, предусмотренные порядком оказания медицинской помощи, а также проводить обследования пациента с целью установления диагноза. ОПК-5. Способен оценивать морфофункциональные, физиологические состояния и патологические процессы в организме человека для решения профессиональных задач.	ОПК-4. Способен обследовать пациентов с целью выявления ограничения жизнедеятельности, нарушения функций и структур организма человека. ОПК-5. Способен назначать мероприятия по медицинской реабилитации пациентов, имеющих ограничения жизнедеятельности, нарушения функции и структур организма человека, контроль их эффективности и безопасности.
«Реализация многопрофильного подхода в оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q»	ПК-6. Лечебная деятельность: готовность к ведению и лечению пациентов с наследственными заболеваниями. ПК-9. Реабилитационная деятельность: готовность к применению лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации.	ОПК-6. Способен проводить и контролировать эффективность мероприятий по медицинской реабилитации при заболеваниях и (или) состояниях, в том числе при реализации индивидуальных программ реабилитации или абилитации инвалидов. ОПК-8. Способен проводить и контролировать эффективность мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения.	ОПК-6. Способен организовывать уход за больными, оказывать первичную медико-санитарную помощь, обеспечивать организацию работы и принятие профессиональных решений при неотложных состояниях на догоспитальном этапе, в условиях чрезвычайных ситуаций, эпидемий и в очагах массового поражения. ОПК-7. Способен назначать лечение и осуществлять контроль его эффективности и безопасности. ОПК-8. Способен реализовывать и осуществлять контроль эффективности медицинской реабилитации пациента, в том числе при реализации индивидуальных программ реабилитации и абилитации ребенка-инвалида, проводить оценку способности пациента осуществлять трудовую деятельность.	ОПК-4. Способен обследовать пациентов с целью выявления ограничения жизнедеятельности, нарушения функций и структур организма человека. ОПК-5. Способен назначать мероприятия по медицинской реабилитации пациентов, имеющих ограничения жизнедеятельности, нарушения функции и структур организма человека, контроль их эффективности и безопасности.
«Юридические, этические и координационные аспекты мультидисциплинарного подхода при оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q»	ПК-5. Диагностическая деятельность: готовность к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем. ПК-6. Лечебная деятельность: готовность к ведению и лечению пациентов с наследственными заболеваниями. ПК-9. Реабилитационная деятельность: готовность к применению лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов у пациентов, нуждающихся в медицинской реабилитации.	ОПК-5. Способен назначать лечение пациентам при заболеваниях и (или) состояниях, контролировать его эффективность и безопасность. ОПК-6. Способен проводить и контролировать эффективность мероприятий по медицинской реабилитации при заболеваниях и (или) состояниях, в том числе при реализации индивидуальных программ реабилитации или абилитации инвалидов. ОПК-8. Способен проводить и контролировать эффективность мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения.	ОПК-9. Способен реализовывать принципы менеджмента качества в профессиональной деятельности. ОПК-10. Способен решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий с учетом основных требований информационной безопасности. ОПК-1. Способен реализовывать моральные и правовые нормы, этические и деонтологические принципы в профессиональной деятельности.	ОПК-6. Способен проводить и контролировать эффективность и безопасность медицинской реабилитации пациентов, имеющих ограничения жизнедеятельности, нарушения функций и структур организма человека, в том числе при реализации индивидуальных программ медицинской реабилитации или абилитации инвалидов. ОПК-8. Способен проводить анализ медико-статистической информации, ведение медицинской документации, организацию деятельности находящегося в распоряжении медицинского персонала.

Таблица 1. *Разделы Программы ДПО по СМА5q и их характеристики*
Table 1. *Sections of the CPE for SMA5q and their characteristics*

[1] Утвержден приказом Министерства науки и высшего образования РФ от 2 февраля 2022 г. №103.

подхода образовательных организаций к созданию и реализации соответствующих программ. Согласно указанному ФГОС, «профессиональные компетенции определяются образовательной организацией самостоятельно на основе ПС, соответствующих профессиональной деятельности выпускников» (п. 3.4 ФГОС). Здесь же авторы ФГОС указывают, что «из каждого выбранного ПС образовательная организация выделяет одну или несколько обобщенных трудовых функций (ОТФ), при этом «ОТФ может быть выделена полностью или частично». Одновременно с этим пункт 3.6 ФГОС однозначно определяет, что программа ординатуры по специальности «Неврология» соответствует ФГОС, если обеспечивает выпускнику компетенции в одной из сфер профессиональной деятельности (административная, образовательная области и здравоохранение, п. 1.12 ФГОС) и в решении задачи одного типа (медицинский, научно-исследовательский, организационно-управленческий, педагогический типы, п. 1.13 ФГОС) [14].

Также мы изучили основные профессиональные образовательные программы высшего образования – программы ординатуры по специальности 31.08.42 «Неврология» (далее – ОПОП) десяти учебных заведений высшего образования за 2021–2024 гг. Проведенный анализ ОПОП российских вузов по специальности «Неврология» выявил, что отдельное занятие по СМА5q на четыре академических часа было запланировано лишь в одной из десяти рабочих программ; упоминание СМА5q содержится в четырех из десяти программ в контексте занятия по нервно-мышечным болезням, а упоминание нервно-мышечных болезней без уточнения в структуре прочих занятий еще в трех из десяти рабочих программ.

Таким образом, врачи-неврологи, получившие только базовое образование, имеют недостаточно глубокие компетенции для оказания качественной помощи пациентам со СМА5q [14]. Кроме того, появление новых диагностических и терапевтических инструментов, а также регулярный пересмотр рекомендаций по ведению данных пациентов требуют проведения дополнительных образовательных мероприятий для специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи.

Чтобы повысить уровень компетенции врачей, входящих в многопрофильную команду по лечению и ведению пациентов со СМА5q, в 2022 году на базе Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» была разработана и реализована дополнительная профессиональная программа повышения квалификации по теме «Многопрофильный подход к ведению пациентов с подтвержденным диагнозом спинальная мышечная атрофия 5q» (36 часов) (далее – Программа ДПО по СМА5q)[1].

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность указанной образовательной программы в качестве инструмента повышения уровня компетенций врачей, входящих в многопрофильную бригаду по оказанию медицинской помощи пациентам со СМА5q.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При подготовке статьи были использованы материалы, заполненные преподавателями курса и обучающимися, прошедшими подготовку по Программе ДПО по СМА5q. Указанные материалы представляли собой бланки входного контроля, бланки итоговой аттестации и аттестационные ведомости, которые были предоставлены Институтом высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова». При статистическом анализе результатов был использован метод описательной статистики, для получения диаграммы – STSS (Syunyakov Timur Sergeevich Statistics, статистический анализатор данных Сюнякова Т.С.).

Целью программы ДПО по СМА5q является формирование способности и готовности врачей разных специальностей к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов, характерных для наследственной СМА5q, к ведению и лечению таких пациентов, к применению лекарственной, немедикаментозной терапии и других методов.

В качестве формы обучения была избрана очная форма, в том числе с применением дистанционных образовательных технологий и электронного обучения в режиме синхронного обучения, с отрывом от работы.

Составляющие рабочей программы, сформированные в качестве модулей, представлены **в таблице 1**, содержание модулей представлено **в таблицах 2–4**.

Входной контроль состоял из 12 тестовых вопросов с четырьмя вариантами ответов. При проведении аттестационного занятия использовались две формы контроля – собеседование и тестовый контроль. Итоговая аттестация включала вопросы по каждому из трех модулей: «Наследственная СМА5q: этиопатогенез, классификация, особенности клинических проявлений и диагностика» (12 открытых вопросов и 12 тестовых заданий с четырьмя вариантами ответов); «Реализация многопрофильного подхода в оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q» (29 контрольных вопросов и 45 тестовых заданий); «Юридические, этические и координационные аспекты многопрофильного подхода при оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q» (9 контрольных вопросов и 12 тестовых заданий). Билеты для аттестационного занятия состояли из трех контрольных вопросов (по одному из каждого модуля) и пятнадцати тестовых заданий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на январь 2025 года очное обучение по указанной программе прошли 4 группы обучающихся (всего 136 врачей из 39 субъектов РФ). Детализация обучающихся по специальностям и регионам представлена **в таблицах 5, 6**.

В ходе проведения входного контроля меньше 50% правильных ответов дали 69 обучающихся, 51–70% – 42 врача и 70–80% – 2 обучающихся, и еще 23 обучающихся не приняли участие во входном тестировании. В ходе итоговой аттестации по обучающей программе все обучающиеся показали сравнительно высокий уровень компетенций

[1] Программа одобрена Учебно-методической комиссией ИВиДПО ФГБНУ «МГНЦ» (протокол №2 от 06 мая 2022 года); первый учебный план утвержден приказом директора ФГБНУ «МГНЦ» от 11 мая 2022 г. №19-ДПО.

Наименование тем, элементов и подэлементов
Структура и функция периферического нейромоторного аппарата
Структура периферических мотонейронов и принципы их функционирования
Механизмы патогенеза наследственных спинальных мышечных атрофий и функции белковых продуктов генов, ответственных за возникновение отдельных генетических вариантов
Классификация наследственных спинальных мышечных атрофий
Клинико-генетические характеристики наследственных спинальных мышечных атрофий
Клинико-генетические и нейрофизиологические характеристики СМА5q
Интерпретация результатов нейрофизиологического исследования при подозрении на наследственную СМА5q
Дифференциальная диагностика наследственных спинальных мышечных атрофий с другими группами нервно-мышечных болезней
Медико-генетическое консультирование семей, отягощенных СМА5q
Принципы составления родословных пациентов с наследственными болезнями и определение генетического статуса родственников пробанда со СМА5q
Формирование способов профилактики возникновения повторных случаев
Методы молекулярно-генетической диагностики СМА5q
Молекулярно-генетические причины СМА5q
Методы, применяемые для скрининга: требования, ограничения, возможности
Методы, применяемые для диагностики СМА5q: требования, ограничения, возможности
Методы, применяемые для диагностики носительства СМА5q
Пренатальная и преимплантационная диагностика СМА5q
Заключение по молекулярно-генетическому исследованию СМА5q

Таблица 2. *Содержание модуля «СМА5q: этиопатогенез, классификация, особенности клинических проявлений и диагностика»*
Table 2. *Contents of the module "SMA5q: etiopathogenesis, classification, features of clinical manifestations and diagnostics"*

Наименование тем, элементов и подэлементов
Функция дыхания у пациентов со СМА5q
Принципы современных подходов к организации и проведению дыхательной поддержки пациентов со СМА5q
Критерии контроля эффективности дыхательной поддержки
Диагностика острых нарушений дыхания у пациентов со СМА5q; навыки коррекции ситуаций, угрожающих жизни
Общие подходы к проведению неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ) в домашних условиях
Алгоритм неотложной и экстренной помощи внезапных состояний (при деканюляции, аспирации и др.) и дыхательной поддержки при инфекционных болезнях у пациентов со СМА5q
Координация работы врача-пульмонолога и специалиста по дыхательной поддержке в команде по многопрофильному подходу ведения пациентов со СМА5q
Функция системы пищеварения у пациентов со СМА5q
Недоедание и проблема задержки набора веса, роста и развития мышц; причины ожирения при СМА5q
Коррекция нутритивного статуса и принципы нутриционной поддержки для обеспечения достаточного питания пациентов со СМА5q
Патологические нарушения со стороны ЖКТ и их коррекция у пациентов со СМА5q
Профилактика аспирационного синдрома при нарушении глотания у пациентов со СМА5q
Профилактика острых состояний: аспирации, смещения и миграции зонда, нарушения проходимости питательной трубки, перистомальных инфекций, метаболических нарушений у пациента со СМА5q
Костно-мышечная система у пациентов со СМА5q
Диагностика патологических изменений костно-мышечной системы
Подходы к физиотерапевтической и ортопедической коррекции у детей со СМА5q разных типов
Ортопедическое сопровождение: профилактика и лечение, в том числе хирургическое, деформации позвоночника, подвывихов/вывихов тазобедренных суставов, контрактур, остеопороз-ассоциированных переломов
Ортопедические вмешательства у пациентов со СМА5q
Физические и аппаратные способы профилактики контрактур, сколиоза, сохранения объема движений и предотвращения болевого синдрома
Практические навыки ортопедической поддержки, реабилитационных мероприятий и физической терапии
Координация и обеспечение нутритивной и дыхательной поддержки у пациентов с ортопедическими конструкциями, основы взаимодействия по этому вопросу членов многопрофильной бригады
Проведение мероприятий по адаптации в домашней обстановке для обеспечения максимальной независимости пациентов
Основные принципы и способы оценки состояния и эффективности лечения пациентов со СМА5q
Принципы оценки пациента СМА5q по шкалам оценки моторных функций
Шкала оценки моторных функций при СМА5q (The Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)
Пересмотренный модуль оценки моторной функции верхних конечностей (RULM)
Тест детской больницы Филадельфии для оценки двигательных функций пациентов с нервно-мышечными заболеваниями (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Development, CHOP-INTEND)
Тест 6-минутной ходьбы у пациентов со СМА5q (6MWT)
Современные подходы к патогенетической терапии СМА5q
Возможности генной терапии СМА5q и способы введения препаратов
Рекомендации по выбору препаратов для генной терапии СМА5q из перечня зарегистрированных в РФ: нусинерсен, рисдиплам, онасемноген абепарвовек
Пролонгированная интратекальная терапия СМА5q препаратом нусинерсен
Правила контроля использования пероральных препаратов
Особенности патогенетического лечения пациентов, находящихся на НИВЛ/ИВЛ и кормлении через питательную трубку
Реабилитационные мероприятия у пациентов с разными клиническими проявлениями
Принципы симптоматической терапии у пациентов со СМА5q, получающих патогенетическое лечение
Оценка эффективности патогенетической терапии при соблюдении стандартов по общепринятым клиническим шкалам
Паллиативная помощь пациентам со СМА5q
Определение и оформление показаний к оказанию паллиативной медицинской помощи детям и взрослым со СМА5q в рамках функций врачебной комиссии медицинской организации
Принципы организации паллиативной медицинской помощи пациентам со СМА5q в амбулаторной и стационарной форме, маршрутизация пациентов и междисциплинарное взаимодействие специалистов
Обеспечение пациентов со СМА5q, получающих паллиативную медицинскую помощь на дому, медицинскими изделиями для поддержания функций органов и систем организма человека
Принципы эффективной коммуникации и психосоциального сопровождения детей со СМА5q, а также членов их семей. Принципы сообщения плохих новостей; методология совместного принятия решений врачом и законным представителем ребенка при оказании паллиативной медицинской помощи; образовательные и рекреационные потребности ребенка со СМА5q, получающего паллиативную медицинскую помощь

Таблица 3. *Содержание модуля «Реализация многопрофильного подхода в оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q»*
Table 3. *Contents of the module "Implementation of a multidisciplinary approach in providing medical care to patients with SMA5q"*

Наименование тем, элементов и подэлементов
Этические проблемы медико-генетической помощи
Этические принципы медико-генетического консультирования, права пациентов
Этика генетического тестирования
Коммуникация врача и пациента/его законного представителя
Принципы сообщения плохих новостей
Психологическая компонента медико-генетического консультирования
Юридические аспекты при оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q
Основы правового регулирования порядков оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения пациентов со СМА5q
Права и обязанности пациента и медицинских работников, реализуемые при оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q
Правовые основы и порядок оказания бесплатной медицинской помощи пациентам со СМА5q в зависимости от условий ее оказания и формы в рамках программы государственных гарантий
Государственные программы льготного лекарственного обеспечения
Правила назначения лекарственных препаратов и специализированных продуктов лечебного питания, медицинских изделий
Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий
Порядок взаимодействия медицинских работников с Фондом «Круг добра», Фондом «Семьи СМА»

Таблица 4. *Содержание модуля «Юридические, этические и координационные аспекты многопрофильного подхода при оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q»*

Table 4. *Contents of the module "Legal, ethical and coordination aspects of a multidisciplinary approach in providing medical care to patients with SMA5q"*

Наименование специальности	Количество
Врачи-неврологи	78
Врачи-мед. генетики	37
Врачи-гастроэнтерологи	4
Врачи-педиатры	4
Врачи-пульмонологи	3
Врачи-реабилитологи	2
Врачи травматологи-ортопеды	2
Врачи-физиотерапевты	1
Врачи ЛФК	1
Врачи-терапевты	1
Врачи-анестезиологи	1
Врачи-диетологи	1
Врачи паллиативной мед. помощи	1

Таблица 5. *Распределение врачей, прошедших обучение по Программе по специальностям*

Table 5. *Distribution of doctors trained under the SMA5q CPE by specialization*

при выполнении тестовых заданий: 70–80% правильных ответов дали 96 обучающихся, 81–90% – 36 человек, 91–100% – 4 человека. Как минимум на один контрольный вопрос правильно ответили 42 обучающихся, на два – 85 и на все три вопроса – 9 врачей. Диаграмма сравнения результатов входного контроля и итоговой аттестации представлена **на рисунке 1**.

Наиболее сложными для обучающихся оказались вопросы из модуля «СМА5q: этиопатогенез, классификация, особенности клинических проявлений и диагностика», раздел «Клинико-генетические характеристики наследственных спинальных мышечных атрофий» (6 правильных ответов при входном контроле и 101 правильный ответ при итоговой аттестации), а также из модуля «Юридические, этические и координационные аспекты многопрофильного подхода при оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q», раздел «Юридические аспекты при оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q» (11 правильных ответов при входном контроле и 98 правильных ответов при итоговой аттестации). Наиболее простыми для выполнения были вопросы, связанные с клиническими проявлениями заболевания (модуль «Реализация многопрофильного подхода в оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q», разделы «Основные принципы и способы оценки состояния и эффективности лечения пациентов со СМА5q» и «Костно-мышечная система у пациентов со СМА5q»).

Регион России	Кол-во	Регион России	Кол-во
Оренбургская обл.	49	Белгородская обл.	1
Волгоградская обл.	8	Воронежская обл.	1
Москва	8	Республика Дагестан	1
Иркутская обл.	7	Ижевская обл.	1
Тюменская обл.	7	Кемеровская обл.	1
Республика Башкортостан	5	Костромская обл.	1
Краснодарский край	4	Республика Крым	1
Московская обл.	4	Курганская обл.	1
Саратовская обл.	3	Ленинградская обл.	1
Томская обл.	3	Магаданская обл.	1
Республика Бурятия	2	Новгородская обл.	1
Красноярский край	2	Новосибирская обл.	1
Орловская обл.	2	Омская обл.	1
Ростовская обл.	2	Пензенская обл.	1
Санкт-Петербург	2	Самарская обл.	1
Республика Северная Осетия-Алания	2	Свердловская обл.	1
Ставропольский край	2	Смоленская обл.	1
Республика Якутия	2	Тверская обл.	1
Ярославская обл.	2	Республика Чечня	1
Амурская обл.	1	**Всего**	**136**

Таблица 6. *Распределение обучающихся Программы по регионам*

Table 6. *Distribution of the SMA5q CPE Program students by regions*

ОБСУЖДЕНИЕ

Первый опыт использования и анализ результатов реализации программы ДПО по СМА5q в 2023 году показали, что больше всего в повышении квалификации и приобретении компетенций в обсуждаемой орфанной патологии заинтересованы врачи-неврологи и генетики. Спрос на прохождение обучения по программе ДПО СМА5q со стороны врачей других специальностей на сегодняшний день достаточно низок, что может быть связано как с объективным кадровым дефицитом в регионах, так и с территориальным нормативно-организационным дефицитом в части оказания медицинской помощи пациентам со СМА5q [15].

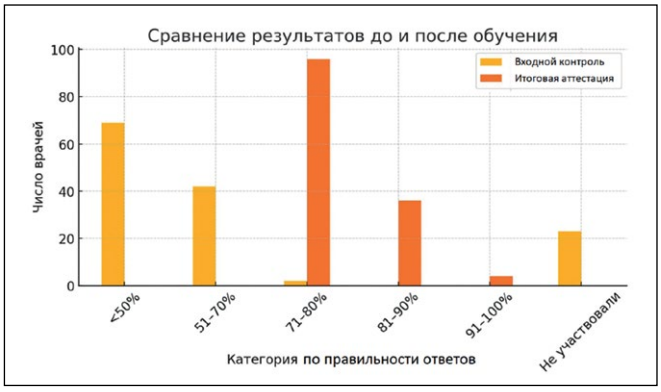


Рисунок 1. *Диаграмма сравнения результатов входного контроля и итоговой аттестации.*

Figure 1. *Comparison diagram of the results of incoming inspection and final certification.*

Освоение обсуждаемой программы обеспечивает специалистов многопрофильных бригад необходимыми знаниями и навыками в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами, а также помогает восполнить недостающие умения, необходимые для оказания медицинской помощи пациентам со СМА5q, но не обозначенные в профессиональных стандартах.

Сравнение результатов применения Программы ДПО СМА5q с аналогичными в России и за рубежом затруднительно – базы Elibrary.ru и Киберленинка не содержат публикаций по оценке образовательных программ по СМА5q и по орфанным заболеваниям в целом. В базе PubMed найдена всего одна публикация, описывающая сходную инициативу [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительная профессиональная программа повышения квалификации по теме «Многопрофильный подход к ведению пациентов с подтвержденным диагнозом спинальная мышечная атрофия 5q» (36 часов) показала высокую эффективность в повышении профессиональных компетенций врачей-специалистов многопрофильной бригады, участвующих в оказании медицинской помощи пациентам со СМА5q. Повышение качества оказания медицинской помощи таким пациентам требует формирования из обученных специалистов многопрофильных команд во всех субъектах РФ, для чего необходимо активное содействие федерального и региональных министерств и департаментов здравоохранения в лице соответствующих главных внештатных специалистов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Власов Я.В., Куцев С.И. – первичная идея создания рукописи и финальная корректура текста, участие в разработке образовательной программы, разработка тестовых и аттестационных материалов. Сюняков Т.С. – принятие решения о выборе статистических методов анализа, формирование графиков и таблиц. Гайдук А.Я. – подготовка первичного текста рукописи, участие в разработке образовательной программы, разработка тестовых и аттестационных материалов. Гажева А.В., Камынина Н.Н. – рекомендации по изложению материалов и корректура первичного текста. Песнева О.В., Бухарова Т.Б., Никитин С.С. – участие в разработке образовательной программы, разработка тестовых и аттестационных материалов, интерпретация ответов обучающихся по балльной системе. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Vlasov Ya.V., Kutsev S.I.: initial idea for creating the manuscript and final proofreading of the text, participation in the development of the educational program, development of test and assessment materials. Sunyakov T.S.: decision making on the choice of statistical methods of analysis, formation of graphs and tables. Gaiduk A.Ya.: preparation of the primary text of the manuscript, participation in the development of the educational program, development of test and assessment materials. Gazheva A.V., Kamynina N.N.: recommendations on the presentation of materials and proofreading of the primary text. Pesneva O.V., Bukharova T.B., Nikitin S.S.: participation in the development of the educational program, development of test and assessment materials, interpretation of students' responses using a scoring system. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal muscular atrophy: the past, present, and future of diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11939. DOI: 10.3390/ijms241511939

2. Yeo CJJ, Tizzano EF, Darras BT. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics [published correction appears in Lancet Neurol. 2024;23(3):e7. DOI: 10.1016/S1474-4422(24)00050-4.]. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):205-218. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00419-2

3. Ramdas S, Oskoui M, Servais L. Treatment options in spinal muscular atrophy: a pragmatic approach for clinicians. *Drugs*. 2024;84(7):747-762. DOI: 10.1007/s40265-024-02051-2

4. Giess D, Erdos J, Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2024;51:84-92. DOI: 10.1016/j.ejpn.2024.06.004

5. Kutsev SI, Nikitin SS, Dadali EL, et al. *Spinal muscular atrophy 5q. Clinical and genetic characteristics, molecular genetic diagnostics and etiopathogenetic treatment*. M., 2024. (In Russ.). [Куцев С.И., Никитин С.С., Дадали Е.Л., и др. *Спинальная мышечная атрофия 5q. Клинико-генетическая характеристика, молекулярно-генетическая диагностика и этиопатогенетическое лечение*. М., 2024].

6. Voronin SV, Zakharova EYu, Baydakova GV, et al. Advanced neonatal screening for hereditary diseases in Russia: first results and future prospects. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2024;103(1):16-29. [Воронин С.В., Захарова Е.Ю., Байдакова Г.В., и др. Расширенный неонатальный скрининг на наследственные заболевания в России: первые итоги и перспективы. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024;103(1):16-29]. DOI: 10.24110/0031-403X-2024-103-1-16-29

7. Komarov IA, Malakhova AR, Vasilyeva TP, et al. Socioeconomic efficiency of neonatal screening for spinal muscular atrophy in the Russian Federation. *Neuromuscular Diseases*. 2023;13(3):25-32. [Комаров И.А., Малахова А.Р., Васильева Т.П., и др. Социально-экономическая эффективность проведения неонатального скрининга на спинальную мышечную атрофию в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2023;13(3):25-32. DOI: 10.17650/2222-8721-2023-13-3-25-32

8. Kutsev SI, Nikitin SS, Ryabykh OS, et al. *Spinal muscular atrophy 5q. Multidisciplinary approach to management of patients with confirmed diagnosis of spinal muscular atrophy 5q*. M., 2024. (In Russ.). [Куцев С.И., Никитин С.С., Рябых О.С., и др. *Спинальная мышечная атрофия 5q. Многопрофильный подход к ведению пациентов с подтвержденным диагнозом спинальная мышечная атрофия* 5q. М., 2024].

9. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl Clin Genet*. 2021;14:11-25. DOI: 10.2147/TACG.S239603

10. Vitkovskaya IP. Study of legal literacy of doctors as an indicator of adequate humanitarian assistance to children suffering from orphan diseases. *Problems of standardization in health care*. 2018;9-10:41-50. [Витковская И.П. Изучение юридической грамотности врачей как показателя адекватной гуманитарной помощи детям, страдающим орфанными болезнями. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2018;9-10:41-50]. DOI: 10.26347/1607-2502201809-10041-050

11. Kutsev SI. Path of a patient with a rare diagnosis: regulatory documents and organization of the process of treatment and diagnosis of an orphan disease in the Russian Federation. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(4):61-63. [Куцев С.И. Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2017;7(4):61-63]. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-61-63

12. Beisenbayeva GG, Ryskulova AR, Izbassarova ASh, et al. Analysis of doctors' knowledge on the diagnosis and treatment of spinal muscle atrophy using a developed validated questionnaire. *Phthisiopulmonology*. 2024;4:264-272. [Бейсенбаева Г.Г., Рыскулова А.Р., Избасарова А.Ш., и др. Анализ знаний врачей по диагностике и лечению спинальной мышечной атрофии с помощью разработанного валидированного опросника. *Фтизиопульмонология*. 2024;4:264-272]. DOI: 10.26212/2227-1937.2025.97.65.036

13. Vitkovskaya IP, Pechatnikova NL, Utkin SA, et al. *Registers of rare (orphan) diseases. Algorithm for providing information about a patient with a rare (orphan) disease to the regional segment of the federal register: method. recommendations*. M., 2017. (In Russ.). [Витковская И.П., Печатникова Н.Л., Уткин СА., и др. *Регистры редких (орфанных) заболеваний. Алгоритм предоставления сведений о пациенте с редким (орфанным) заболеванием в региональный сегмент федерального регистра: метод. рекомендации*. М., 2017].

14. Gayduk AJ, Gazheva AV, Pesneva OV, et al. Comparative analysis of the contentof professional and educational standards for the program "Neurology" in the context of the competence of neurologists regarding the management of patients with spinal muscular atrophy 5q. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2025;4:83-88. [Гайдук А.Я., Гажева А.В., Песнева О.В., и др. Сравнительный анализ содержания профессионального и образовательного стандартов по программе «Неврология» в рамках исследования компетентности врачей-неврологов относительно вопросов ведения пациентов со спинальной мышечной атрофией 5q. *Вестник Росздравнадзора*. 2025;4:83-88].

15. Gayduk AYa, Gazheva AV, Pesneva OV, et al. Regulatory problems of the rehabilitation organization for patients with spinal muscular atrophy 5q in Russia. *Current problems of health care and medical statistics*. 2023;3:655-667. [Гайдук А.Я., Гажева А.В., Песнева О.В., и др. Проблемы нормативно-правового регулирования организации проведения реабилитационных мероприятий пациентам со спинальной мышечной атрофией 5q в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;3:655-667]. DOI: 10.24412/2312-2935-2023-3-655-667

16. Tizzano EF, Christie-Brown V, Baranello G, et al. Clinical Trial Readiness for Spinal Muscular Atrophy: Experience of an International Educational-Training Initiative. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2022;9(6):809-820. DOI: 10.3233/JND-221538

Оригинальное исследование | Original research
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM687668

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Преимущества брыжеечного доступа к панкреатодуоденальной резекции при раке головки поджелудочной железы с инвазией магистральных сосудов

М.Г. Абгарян, А.Г. Котельников, А.Н. Поляков, И.Г. Авдюхин, О.А. Егенов, Хэнянь Сунь, И.С. Стилиди

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – сравнить стандартный и брыжеечный доступы к хирургическому лечению больных раком головки поджелудочной железы, инвазирующим воротную и/или верхнюю брыжеечную вены, и оценить их преимущества.

Материал и методы. Проведено хирургическое лечение 192 больных раком головки поджелудочной железы с инвазией воротной и/или верхней брыжеечной вены. В 43 (22,4%) случаях панкреатодуоденальную резекцию выполнили через брыжеечный доступ, у остальных 149 (77,3%) пациентов использовали стандартный подход к хирургическому лечению.

Результаты. Медиана длительности операций с брыжеечным доступом составила 290 мин., со стандартным – 300 мин., медиана кровопотери – соответственно 1120 мл и 1800 мл, p=0,0002. Статистически значимых различий отдаленных результатов лечения при брыжеечном и стандартном доступах не выявлено: прогрессирование аденокарциномы головки поджелудочной железы диагностировано соответственно у 48,8% и 49%, медиана общей выживаемости составила 24,5 мес. и 22,3 мес., медиана выживаемости без прогрессирования – 21,3 мес. и 22,1 мес. соответственно. Анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от вида доступа и степени радикальности хирургического вмешательства показал, что частота развития местного рецидива при стандартном доступе у нерадикально оперированных больных достоверно выше (40,6% vs 7,7%, p=0,001).

Заключение. Преимущества брыжеечного доступа перед стандартным подходом к хирургическому лечению больных раком головки поджелудочной железы с инвазией воротной и/или верхней брыжеечной вены заключаются в следующем: 1) дает возможность оценить распространенность и операбельность опухоли уже в начале хирургического вмешательства; 2) обеспечивает достоверно более высокую частоту выполнения операций в объеме R0; 3) обеспечивает достоверно меньшую кровопотерю во время операции; 4) после циркулярной резекции магистральных вен дает больше возможностей выполнить пластику «конец в конец», что снижает риск развития тромбоза за счет формирования только одного анастомоза и уменьшает время пережатия магистральных вен, уменьшая риск ишемии печени и кишечника.

Ключевые слова: брыжеечный доступ; рак головки поджелудочной железы; панкреатодуоденальная резекция; резекция воротной вены; резекция верхней брыжеечной вены.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Абгарян М.Г., Котельников А.Г., Поляков А.Н., Авдюхин И.Г., Егенов О.А., Сунь Хэнянь, Стилиди И.С. **Преимущества брыжеечного доступа к панкреатодуоденальной резекции при раке головки поджелудочной железы с инвазией магистральных сосудов.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):232-236.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM687668

Сведения об авторах

Абгарян М.Г. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.
ORCID: 0000-0001-8893-1894
E-mail: abgaryan.mikael@gmail.com

Котельников А.Г. – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.
ORCID: 0000-0002-2811-0549
E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Поляков А.Н. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.
ORCID: 0000-0001-5348-5011
E-mail: dr.alexp@gmail.com

Авдюхин И.Г. – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.
ORCID: 0000-0002-3524-1037
E-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

***Егенов Омар Алиевич** – канд. мед. наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.
ORCID: 0000-0002-8681-7905
E-mail: egenov.omar@mail.ru

Сунь Хэнянь – врач-онколог отделения абдоминальной онкологии №1 НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова.
ORCID: 0000-0001-5574-0047
E-mail: sunalaric@gmail.com

Стилиди И.С. – академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор.
ORCID: 0000-0002-0493-1166
E-mail: biochimia@yandex.ru

Автор для переписки

Список сокращений

ПЖ – поджелудочная железа; ПДР – панкреатодуоденальная резекция; ВБВ – верхняя брыжеечная вена; ВВ – воротная вена.

Получено: 01.07.2025
Одобрено: 05.08.2025
Опубликовано: 12.08.2025

Advantages of mesenteric approach to pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer with invasion of great vessels

Mikael G. Abgaryan, Aleksei G. Kotelnikov, Aleksandr N. Polyakov, Ivan G. Avdyukhin, Omar A. Egenov, Henian Sun, Ivan S. Stilidi

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russian Federation)

Abstract

Aim – to compare standard and mesenteric approaches to surgical treatment of patients with pancreatic head cancer invading the portal and/or superior mesenteric veins and to evaluate their advantages.

Material and methods. Surgical treatment of 192 patients with pancreatic head cancer with portal and/or superior mesenteric vein invasion was performed. In 43 (22.4%) cases, pancreatoduodenal resection was performed through the mesenteric approach, in the remaining 149 (77.3%) patients, the standard approach to surgical treatment was used.

Results. The median duration of operations with the mesenteric approach was 290 min., with the standard one, 300 min., the median blood loss was 1120 ml and 1800 ml, respectively, p=0.0002. No statistically significant differences in the long-term treatment results were found for mesenteric and standard approaches: progression of pancreatic head adenocarcinoma was diagnosed in 48.8% and 49%, respectively; the median overall survival was 24.5 months and 22.3 months; the median progression-free survival was 21.3 months and 22.1 months, respectively. Analysis of long-term treatment results depending on the type of approach and the degree of radicality of surgical intervention showed that the incidence of local relapse with standard access in non-radically operated patients is significantly higher (40.6% vs 7.7%, p = 0.001).

Conclusion. The advantages of the mesenteric approach over the standard approach to surgical treatment of patients with pancreatic head cancer with portal and/or superior mesenteric vein invasion are as follows: 1) it makes it possible to assess the prevalence and operability of the tumor as early as at the beginning of the surgical intervention; 2) it ensures a significantly higher frequency of operations in the R0 volume; 3) it ensures significantly less blood loss during surgery; 4) after circular resection of the main veins it provides more opportunities to perform end-to-end plastic surgery, which reduces the risk of thrombosis due to the formation of only one anastomosis and reduces the time of clamping of the main veins, reducing the risk of liver and intestinal ischemia.

Keywords: mesenteric approach; pancreatic head cancer; pancreaticoduodenectomy; portal vein resection; superior mesenteric vein resection.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Abgaryan MG, Kotelnikov AG, Polyakov AN, Avdyukhin IG, Egenov OA, Sun Henian, Stilidi IS. **Advantages of mesenteric approach to pancreatoduodenectomy for pancreatic head cancer with invasion of great vessels.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):232-236.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM687668

Information about authors

Mikael G. Abgaryan – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 1 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology.
ORCID: 0000-0001-8893-1894
E-mail: abgaryan.mikael@gmail.com

Aleksei G. Kotelnikov – Dr. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Abdominal Oncology No. 2 (Hepatopancreatobiliary Zone Tumors) of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology.
ORCID: 0000-0002-2811-0549
E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Aleksandr N. Polyakov – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Abdominal Oncology No. 2 (Hepatopancreatobiliary Zone Tumors) of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology.
ORCID: 0000-0001-5348-5011
E-mail: dr.alexp@gmail.com

Ivan G. Avdyukhin – oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 1 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology.
ORCID: 0000-0002-3524-1037
E-mail: ivan.avdyukhin@yandex.ru

***Omar A. Egenov** – Cand. Sci. (Medicine), Oncologist, Department of the Abdominal Oncology No. 2 (Hepatopancreatobiliary Zone Tumors) of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology.
ORCID: 0000-0002-8681-7905
E-mail: egenov.omar@mail.ru

Henian Sun – oncologist of the Department of Abdominal Oncology No. 1 of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology.
ORCID: 0000-0001-5574-0047
E-mail: sunalaric@gmail.com

Ivan S. Stilidi – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Medicine), Director.
ORCID: 0000-0002-0493-1166
E-mail: biochimia@yandex.ru

Corresponding Author

Received: 01.07.2025
Accepted: 05.08.2025
Published: 12.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

В литературе крайне мало сообщений о брыжеечном доступе к хирургическому лечению рака головки поджелудочной железы (ПЖ). Первая публикация, посвященная брыжеечному доступу к панкреатодуоденальной резекции (ПДР), появилась только в 1993 году. Японские хирурги A. Nakao и соавт. предложили брыжеечный доступ, взяв за основу главное правило онкохирургии – минимальный контакт с опухолью до ее мобилизации и перевязки питающих сосудов [1]. Авторы разработали подход через корень брыжейки поперечной ободочной кишки, чтобы последовательно можно было выделить ветви верхней брыжеечной артерии. Это позволило оценить резектабельность опухоли уже в начале хирургического вмешательства, провести диссекцию тканей со стороны, не пораженной опухолью, на начальных этапах операции лигировать нижнюю панкреатодуоденальную артерию и другие ветви верхней брыжеечной артерии, провести лимфаденэктомию вокруг верхней брыжеечной артерии и верхней брыжеечной вены (ВБВ), облегчало пластику воротной вены (ВВ) при формировании анастомоза «конец в конец», давало возможность уменьшить венозный застой в области головки ПЖ, свести к минимальным значениям кровопотерю во время операции и увеличить возможность проведения радикальной резекции опухоли [2, 3]. В 2007 году I. Gockel и соавт. [4] сообщили, что через брыжеечный доступ выполнили тотальное удаление «мезопанкреас». Это анатомическое понятие упоминается в литературе лишь в последние годы по аналогии с понятием «мезоректум» и операцией тотальной мезоректумэктомии при раке прямой кишки [4]. В настоящее время ясного определения «мезопанкреаса» еще не сформировано, несмотря на то что японская классификация рака ПЖ [5] содержит подробное описание анатомии экстрапанкреатических нервных сплетений. В литературе «мезопанкреас» нередко отождествляется с «ретропортальной пластинкой» [6–8], когда имеется в виду участок забрюшинной клетчатки позади ПЖ и ВВ и кпереди от аорты на участке между основанием верхней брыжеечной артерии и чревного ствола. Однако с анатомической точки зрения это не совсем верно, поскольку микроскопически он представляет собой жировую ткань и нервные сплетения головки ПЖ (PLphI и PLphII), отграниченные висцеральными артериями и не покрытые фасцией [9–12]. Однако понятие «мезопанкреас» важно с клинической и хирургической точки зрения, поскольку удаление всего описанного комплекса тканей – это практически проведение резекции в радикальном объеме [10, 13, 14].

Учитывая актуальность проблемы и практическое отсутствие исследований, посвященных сравнению брыжеечного и стандартного доступов к хирургическому лечению рака головки ПЖ, приводим результаты своего исследования.

ЦЕЛЬ

Сравнить стандартный и брыжеечный доступы к хирургическому лечению больных раком головки поджелудочной железы, инвазирующим воротную и/или верхнюю брыжеечную вены, и оценить их преимущества.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных 192 пациентов, которым в 2001–2023 гг. выполнили хирургическое лечение рака головки ПЖ с инвазией ВВ и/или ВББ в ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России. В 43 (22,4%) случаях для ПДР мы использовали брыжеечный доступ, у 149 (77,3%) больных провели хирургическое лечение через стандартный подход. Брыжеечный доступ применили у 2 (12,5%) из 16 больных с резекцией ВВ; у 15 (18,1%) из 83 пациентов с резекцией ВББ; у 26 из 93 пациентов (28%) с резекцией обеих магистральных вен (ВВ+ВББ).

Циркулярную резекцию магистральных вен выполнили у 36 (83,7%) больных с брыжеечным доступом и 108 (72,5%) со стандартным, медиана протяженности резекции составила соответственно 4 см (от 1,5 до 8 см) и 3 см (от 0,5 до 1 см), различия медиан статистически значимы, p=0,0009 (**таблица 1**).

Реконструкцию магистральных вен у этих пациентов провели:

1) сформировав анастомоз «конец в конец» у 21 (48,8%) и 76 (51%) больных, медиана протяженности – 3 см (от 1,5 до 7 см) и 2 см (от 0,5 до 4,5 см) соответственно, различия медиан статистически значимы, p=0,007;

2) с помощью аутовенозного протеза – у 2 (4,7%) и 4 (2,7%) пациентов, медиана протяженности – 4,5 см (4 и 5 см) и 3,5 см (от 2 до 4 см);

3) посредством синтетического протеза Gore-Tex – у 13 (30,2%) и 28 (18,8%) человек, различия между группами достоверны, p=0,083. Медианы протяженности составили соответственно 5 см и 3 см, различия медиан статистически значимы, p=0,006.

Пристеночную резекцию выполнили у 7 (16,3%) и 41 (27,5%) пациента, медиана ее протяженности – 2 см и 1,5 см. Для пластики использовали пристеночный шов, медиана протяженности которого составила 2 см и 1,5 см соответственно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании у всех 192 больных, включенных в исследование, выявлена аденокарцинома. Частота резекции опухоли в объеме R0, подтвержденном гистологически, составила 97,7% (n=42) при брыжеечном доступе и достоверно превысила показатель при стандартном доступе к хирургическому лечению – только 78,5% (n=117, p=0,001). Операции в объеме R1 провели у 2,3% (n=1) пациентов с брыжеечным доступом и 19,5% (n=29, p=0,003) со стандартным, в объеме R2 – 0% и 2% соответственно. Медианы длительности операций при брыжеечном и стандартном доступах практически аналогичны – 290 мин. и 300 мин. соответственно, при этом медиана кровопотери при брыжеечном доступе достоверно ниже – 1120 мл vs 1800 мл, p=0,0002. Кровопотеря при брыжеечном доступе варьировала от 200 мл до 3200 мл, при стандартном подходе – от 50 мл до 8500 мл.

Статистически значимых различий отдаленных результатов лечения больных раком головки ПЖ с инвазией магистральных вен в зависимости от доступа к хирургическому вмешательству не выявлено. Прогрессирование аденокарциномы головки ПЖ диагностировано у 48,8% (n=21) пациентов с брыжеечным доступом и 49% (n=73) со стандартным подходом. Частота местного рецидива составила 14% (n=6) и 14,8% (n=22) соответственно, частота летального исхода – 55,8% (n=24) и 56,4% (n=84), медиана общей выживаемости – 24,5 мес. и 22,3 мес., медиана выживаемости без признаков прогрессирования опухоли – 21,3 мес. и 22,1 мес. На момент окончания исследования живы без проявлений болезни 41,9% (n=18) больных с брыжеечным доступом и 42,3% (n=63) со стандартным, живы с признаками прогрессирования опухоли соответственно 2,3% (n=1) и 1,3% (n=2), умерли от осложнений хирургического лечения – 9,3% (n=4) и 8,7% (n=13), умерли от прогрессирования заболевания – 46,5% (n=20) и 47,7% (n=71).

Так как мы не нашли статистически значимых различий отдаленных результатов лечения в зависимости от доступа к операции, то оценили его влияние совместно со степенью радикальности хирургического лечения (**рисунок 1**). Такой подход дал возможность определить достоверно более частое развитие местного рецидива у нерадикально оперированных пациентов со стандартным доступом (40,6% vs 7,7%, p=0,001).

Показатель		Вид доступа			
		Стандартный (n=149)		Брыжеечный (n=43)	
		Абс.	%	Абс.	%
Вариант резекции ВВ и/или ВББ					
Циркулярная	Вид	108	72,5	36	83,7
	Протяженность, см (мин-макс)	3 [2,5; 4] (0,5-10)		4* [3; 5,8 (1,5-8,0) *0,0009*	
Пристеночная	Вид	41	27,5	7	16,3
	Протяженность, см (мин-макс)	1,5 [1; 2] (0,5-3,5)		2 [1,5; 2,5] (0,5-2,5)	
Вариант пластики ВВ и/или ВББ					
Пристеночный шов		41	27,5	7	16,3
Медиана протяженности, см (мин-макс)		1,5 [1; 2] (0,5-3,5)		2 [1,5; 2,5] (0,5-2,5)	
«Конец в конец»		76	51,0	21	48,8
Медиана протяженности, см (мин-макс)		2,5 [2; 3,5] (0,5-4,5)		3 [2,5; 5,0] (1,5-7)* *0,007*	
Венозный протез		4	2,7	2	4,7
Медиана протяженности, см (мин-макс)		3,0 [2,5; 3,5] (2-4)		4,5 [4; 5] (4-5)	
Синтетический протез		28	18,8	13	30,2 *0,083*
Медиана протяженности, см (мин-макс)		3 [3; 4,5] (2-10)		5 [4; 6] (3-8)* *0,006*	
Степень радикальности операции					
R0		117	78,5	42	97,7* *0,001*
R1		29	19,5	1	2,3* *0,003*
R2		3	2,0	-	-
Медиана длительности операции, мин. (мин-макс)		300 [255; 360] (190-640)		290 [240; 330] (190-460)	
Медиана кровопотери, мл (мин-макс)		1800 [900; 3000] (50,0-8500,0)		1120* [700; 1500] (200,0-3200,0) *0,0002*	

**статистически значимые различия по сравнению со стандартным доступом, p<0,05*

Таблица 1. *Характеристика стандартного и брыжеечного доступов к хирургическому лечению больных раком головки ПЖ с инвазией магистральных вен*

Table 1. *Characteristics of standard and mesenteric approaches to surgical treatment of patients with cancer of the head of the pancreas with invasion of the major veins*

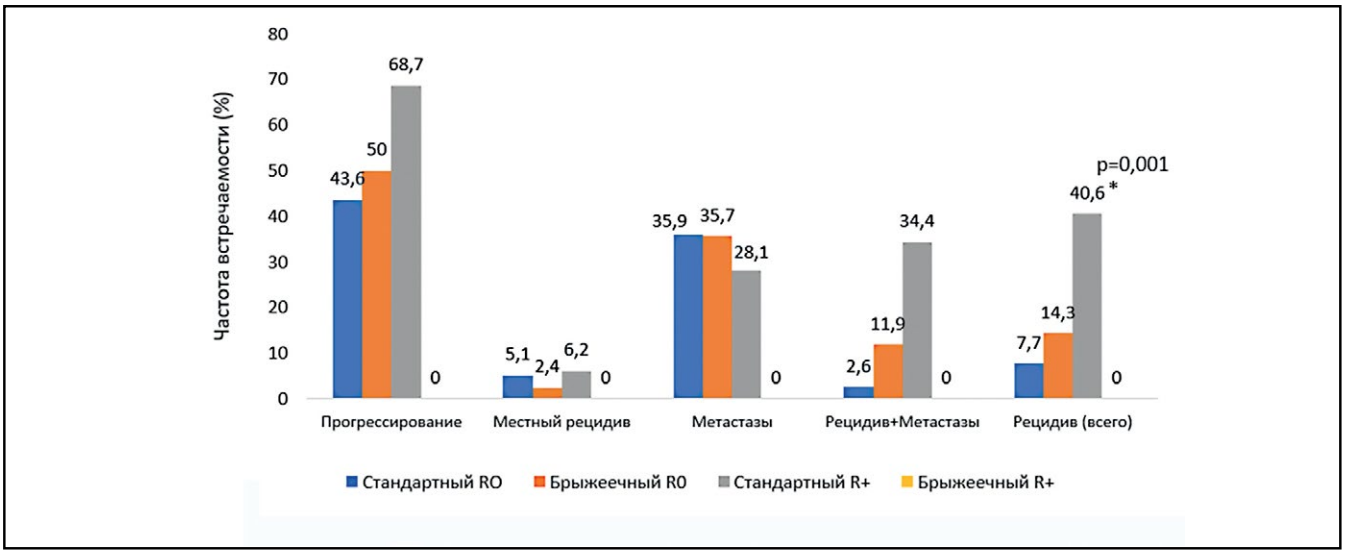


Рисунок 1. *Виды и частота прогрессирования рака головки ПЖ с инвазией магистральных вен в зависимости от доступа к хирургическому лечению и степени его радикальности.*

Figure 1. *Types and frequency of progression of pancreatic head cancer with invasion of the major veins depending on access to surgical treatment and the degree of its radicality.*

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая многолетний личный опыт, можем сказать, что проведенное нами сравнение брыжеечного и стандартного доступов к хирургическому лечению больных раком головки ПЖ с инвазией ВВ и/или ВБВ показало неоспоримые преимущества брыжеечного подхода. Несмотря на то что брыжеечный доступ требует более высокой квалификации оперирующего хирурга, он дает возможность достоверно чаще (p=0,001) проводить радикальные хирургические вмешательства. Мы смогли выполнить операции по поводу рака поджелудочной железы с инвазией магистральных вен в объеме R0 у 97,7% больных, тогда как аналогичные радикальные операции при стандартном доступе оказались возможны только у 78,5%.

Несомненным преимуществом брыжеечного доступа является и достоверно (p=0,0002) меньшая кровопотеря во время хирургического лечения. В проведенном нами исследовании медиана кровопотери у больных с брыжеечным доступом составила 1200 мл, в то время как при стандартном подходе достигла 1800 мл. Максимальная индивидуальная кровопотеря при брыжеечном доступе составила 3200 мл, в то время как при стандартном доступе оказалась в 2,6 раза больше – 8500 мл. По нашему мнению, снижение кровопотери обусловлено тем, что брыжеечный доступ дает возможность уже в начале операции оценить не только распространенность и операбельность опухоли, но и перевязать сосуды, питающие ткани операционной области, например, гастродуоденальные и панкреатодуоденальные артерии.

Проведенный нами анализ вариантов резекции и пластики магистральных вен в зависимости от подхода к операционному полю показал, что брыжеечный доступ дает широкие возможности проведения пластики ВВ и/или ВБВ «конец в конец» без использования протеза после циркулярной резекции. Формирование только одного анастомоза существенно уменьшает риск развития тромбоза. При брыжеечном доступе мы проводили формирование анастомоза «конец в конец» при статистически значимо большей протяженности резекции (p=0,007), которая в отдельных случаях достигала 7 см.

Статистически значимого влияния доступа к хирургическому вмешательству на отдаленные результаты лечения рака головки ПЖ с инвазией магистральных вен мы не выявили. Однако проведенный нами анализ отдаленных результатов в зависимости от вариантов доступа и степени радикальности оперативного вмешательства показал достоверно более частое развитие местного рецидива при стандартном доступе у нерадикально оперированных больных (40,6% vs 7,7%, p=0,001). Необходимо отметить, что на момент окончания исследования единственный нерадикально оперированный пациент с брыжеечным доступом был жив без признаков прогрессирования опухоли в течение 12 мес. после хирургического лечения и адъювантной химиотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преимущества брыжеечного доступа перед стандартным подходом к хирургическому лечению больных раком головки поджелудочной железы с инвазией воротной и/или верхней брыжеечной вены проявились в следующем: 1) дает возможность оценить распространенность и операбельность опухоли уже в начале хирургического вмешательства, 2) обеспечивает достоверно более высокую частоту выполнения операций в объеме R0, 3) обеспечивает достоверно меньшую кровопотерю во время операции, 4) после циркулярной резекции магистральных вен дает больше возможностей выполнить пластику «конец в конец», что снижает риск развития тромбоза за счет формирования только одного анастомоза и уменьшает время пережатия магистральных вен, уменьшая риск ишемии печени и кишечника.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Статья выполнена в рамках диссертации «Ангиопластические операции в абдоминальной онкологии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Тема диссертации утверждена на ученом совете НИИ Клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России.	***Ethical Approval Statement.*** The article was performed as part of the dissertation "Angioplasty operations in abdominal oncology" for the degree of Doctor of Medical Sciences. The thesis topic was approved by the Scientific Council of the Scientific Research Institute of Clinical Oncology n.a. Academician of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Medical Sciences N.N. Trapeznikov, Blokhin National Research Medical Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Абгарян М.Г., Авдюхин И.Г., Егенов О.А., Сунь Х. – сбор, анализ и интерпретация данных, подготовка текста статьи. Стилиди И.С. – концепция и дизайн работы. Котельников А.Г., Поляков А.Н. – редактирование текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Abgaryan M.G., Avdyukhin I.G., Egenov O.A., Sun H.: data collection, analysis and interpretation, preparation of the text of the article. Stilidi I.S.: study concept and design. Kotelnikov A.G., Polyakov A.N.: editing of the article. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nakao A, Takagi H. Isolated pancreatectomy for pancreatic head carcinoma using catheter bypass of the portal vein. *Hepato-Gastroenterology*. 1993;40(5):426-429.

2. Nakao A, Harada A, Nonami T, et al. Lymph node metastases in carcinoma of the head of the pancreas region. *The British Journal of Surgery*. 1995;82(3):399-402. DOI: 10.1002/bjs.1800820340

3. Kuroki T, Eguchi S. No-touch isolation techniques for pancreatic cancer. *Surg Today*. 2017;47(1):8-13. DOI: 10.1007/s00595–016–1317–5

4. Gockel I, Domeyer M, Wolloscheck T, et al. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World Journal of Surgical Oncology*. 2007;5:44. DOI: 10.1186/1477-7819-5-44

5. Ishida M, Fujii T, Kishiwada M, et al. Japanese classification of pancreatic carcinoma by the Japan Pancreas Society: Eighth edition. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2024;31(11):755. DOI: 10.1002/JHBP.12056

6. Adham M, Singhirunnusorn J. Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors. *European Journal of Surgical Oncology*. 2012;38(4):340-345. DOI: 10.1016/J.EJSO.2011.12.015

7. Pandanaboyana S, Loveday B, Windsor JA. Artery First Approach to Pancreatic Cancer Resection: A Review of the Evidence for Benefit. *J Pancreas (Online)*. 2017;18(5):369-371. URL: https://www.primescholars.com/articles/artery-first-approach-to-pancreatic-cancer-resection-a-review-of-the-evidence-for-benefit-99162.html

8. Pessaux P, Varma D, Arnaud JP. Pancreaticoduod enectomy: superior mesenteric "artery-first" approach. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(4):607-11. DOI: https://doi.org/10.1016/j. gassur.2005.05.001

9. Bouassida M, Mighri MM, Chtourou MF, et al. Retroportal lamina or mesopancreas? Lessons learned by anatomical and histological study of thirty three cadaveric dissections. *International Journal of Surgery (London, England)*. 2013;11(9):834-836. DOI: 10.1016/j.ijsu.2013.08.009

10. Weitz J, Rahbari N, Koch M, Büchler MW. The "artery-first" approach for resection of pancreatic head cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;210(2):e1-4. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.10.019

11. Sanjay P, Takaori K, Govil S, et al. "Artery-first" approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg*. 2012;99(8):1027-35. DOI: 10.1002/bjs.8763

12. Inoue Y, Saiura A, Tanaka M, et al. Technical Details of an Anterior Approach to the Superior Mesenteric Artery During Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2016;20:1769-1777. DOI: 10.1007/s11605-016-3214-z

13. Gaedcke J, Gunawan B, Grade M, et al. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2010;395(4):451-458. DOI: 10.1007/s00423-009-0494-8

14. Peparini N, Chirletti P. Mesopancreas: a boundless structure, namely R1 risk in pancreaticoduodenectomy for pancreatic head carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2013;39(12):1303-1308. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.012

Оригинальное исследование | Original research
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM686422

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных с почечно-клеточным раком и опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены I–II уровней с использованием расширенной модели Кокса и методов машинного обучения

М.К. Мирзабеков[1], Н.Д. Тихонский[2], М.И. Школьник[1], О.А. Богомолов[1], Н.В. Трухачева[2]

[1]ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
[2]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, Российская Федерация)

Аннотация

Цель – сравнить прогностическую точность регрессии Кокса и методов машинного обучения (ML) в отношении безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным почечно-клеточным раком после радикального лечения, а также исследовать расширенную модель Кокса, в которой функция риска формируется с использованием нейросетевого аппроксиматора (DeepSurv).

Материал и методы. В данном исследовании был проведен ретроспективный анализ данных пациентов с диагнозом «почечно-клеточный рак», перенесших радикальную нефрэктомию с тромбэктомией из почечной и нижней полой вены в период с 2007 по 2024 годы в ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». В исследование включены 100 пациентов (54 мужчины и 46 женщин). Медианный возраст составил 61,5 года (IQR: 59,7–63). Из общего числа наблюдений в 41 случае было зафиксировано прогрессирование заболевания, в остальных 59 случаях данные были цензурированные. Оценка моделей проводилась на основе индекса конкордации (C-index) и интерпретировалась с использованием SHAP-анализа.

Результаты. Нейросетевая модель DeepSurv продемонстрировала более высокую прогностическую точность на тестовой выборке по сравнению с классической моделью Кокса (C-index: 0,8056 против 0,7917 соответственно). Это свидетельствует о лучшей способности модели DeepSurv ранжировать пациентов по индивидуальному риску прогрессирования. С помощью SHAP-анализа установлены ключевые предикторы, вносящие наибольший вклад в прогноз: размер опухоли, степень злокачественности (ISUP-грейд), уровень опухолевого тромбоза и морфологический тип опухоли. Модель DeepSurv позволила учесть сложные нелинейные взаимодействия между признаками, что повысило интерпретируемость и клиническую применимость результатов.

Заключение. Полученные данные подтверждают целесообразность применения методов машинного обучения для персонализированного прогноза и оптимизации тактики наблюдения у больных с почечно-клеточным раком.

Ключевые слова: безрецидивная выживаемость, почечно-клеточный рак, опухолевый тромбоз, модель Кокса, DeepSurv, машинное обучение, SHAP, прогноз, онкоурология.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Мирзабеков М.К., Тихонский Н.Д., Школьник М.И., Богомолов О.А., Трухачева Н.В. **Прогнозирование безрецидивной выживаемости больных с почечно-клеточный раком и опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вены I–II уровней с использованием расширенной модели Кокса и методов машинного обучения.** *Наука и инновации в медицине*. 2025;10(3):237-242. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM686422

Сведения об авторах
Мирзабеков М.К. – аспирант.
ORCID: 0009-0003-8365-7672
E-mail: musabek.mirzabekoff@yandex.ru
Тихонский Н.Д. – преподаватель кафедры физики и информатики.
ORCID: 0009-0001-3077-1776
E-mail: wirelessm8@mail.ru
Школьник М.И. – д-р мед. наук, главный научный сотрудник, профессор.
ORCID: 0000-0003-0589-7999
E-mail: shkolnik_phd@mail.ru
Богомолов О.А. – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, доцент.
ORCID: 0000-0002-5860-9076
E-mail: urologbogomolov@gmail.com
***Трухачева Нина Васильевна** – канд. пед. наук. доцент кафедры физики и информатики.
ORCID: 0000-0002-7894-4779
E-mail: tn10@mail.ru
Автор для переписки

Получено: 30.05.2025
Одобрено: 13.07.2025
Опубликовано: 12.08.2025

Prediction of recurrence-free survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombosis of the renal and inferior vena cava of levels I–II using an extended Cox model and machine learning methods

Musabek K. Mirzabekov[1], Nikolai D. Tikhonskii[2], Mikhail I. Shkolnik[1], Oleg A. Bogomolov[1], Nina V. Trukhacheva[2]

[1]Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov (Saint Petersburg, Russian Federation)
[2]Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation)

Abstract

Aim – to compare the predictive accuracy of Cox regression and machine learning (ML) methods regarding recurrence-free survival in patients with locally advanced renal cell carcinoma after radical treatment. Additionally, to investigate an extended Cox model in which the risk function is formed using a neural network approximator (DeepSurv).

Material and methods. This study conducted a retrospective analysis of data from patients diagnosed with renal cell carcinoma who underwent radical nephrectomy with thrombectomy from the renal and inferior vena cava between 2007 and 2024 at the Federal State Budgetary Institution "RSC for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov". The study included 100 patients (54 men and 46 women). The median age was 61.5 years (IQR: 59.7–63). Of the total observations, disease progression was recorded in 41 cases, while in the remaining 59 cases, the data were censored. The models were evaluated based on the concordance index (C-index) and interpreted using SHAP analysis.

Results. The DeepSurv neural network model demonstrated higher predictive accuracy on the test dataset compared to the classical Cox model (C-index: 0.8056 vs. 0.7917, respectively). This indicates a superior ability of DeepSurv to rank patients by individual risk of disease progression. Using SHAP analysis, the key predictors contributing most significantly to the prognosis were identified: tumor size, ISUP grade, level of tumor thrombosis, and histological tumor type. The DeepSurv model enabled the capture of complex nonlinear interactions between features, thereby improving both the interpretability and clinical applicability of the results.

Conclusion. The obtained data confirm the feasibility of using machine learning methods for personalized prognosis and optimization of monitoring strategies in patients with RCC.

Keywords: recurrence-free survival, renal cell carcinoma, tumor thrombosis, Cox model, DeepSurv, machine learning, SHAP, prognosis, oncourology.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Mirzabekov MK, Tikhonskii ND, Shkolnik MI, Bogomolov OA, Trukhacheva NV. **Prediction of recurrence-free survival in patients with renal cell carcinoma and tumor thrombosis of the renal and inferior vena cava of levels I–II using an extended Cox model and machine learning methods.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):237-242.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM686422

Information about authors
Musabek K. Mirzabekov – postgraduate student.
ORCID: 0009-0003-8365-7672
E-mail: musabek.mirzabekoff@yandex.ru
Nikolai D. Tikhonskii – lecturer at the Department of Physics and Informatics.
ORCID: 0009-0001-3077-1776
E-mail: wirelessm8@mail.ru
Mikhail I. Shkolnik – MD, Dr. Sci. (Medicine), chief researcher, Professor.
ORCID: 0000-0003-0589-7999
E-mail: shkolnik_phd@mail.ru
Oleg A. Bogomolov – MD, Cand. Sci. (Medicine), senior researcher, Associate professor.
ORCID: 0000-0002-5860-9076
E-mail: urologbogomolov@gmail.com
***Nina V. Trukhacheva** – Cand. Sci. (Pedagogics), Associate professor of the Department of Physics and Informatics.
ORCID: 0000-0002-7894-4779
E-mail: tn10@mail.ru
Corresponding Author

Received: 30.05.2025
Accepted: 13.07.2025
Published: 12.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Прогнозирование безрецидивной выживаемости у пациентов с почечно-клеточным раком после радикального хирургического вмешательства является важной задачей клинической онкоурологии. Точность оценки индивидуального риска прогрессирования определяет как выбор схемы послеоперационного наблюдения, так и необходимость адъювантной терапии.

Традиционно для анализа времени до события в медицинских исследованиях применяется модель пропорциональных рисков Кокса, основанная на предположении линейного влияния ковариат на логарифм функции риска:

$$h(t|X) = h_0(t) \cdot e^{\sum b_i X_i} \quad (1)$$

где $h_0(t)$ – базовая функция риска; $\sum b_i X_i$ – линейная комбинация предикторов [1].

Однако классическая модель Кокса имеет ряд ограничений, особенно в контексте сложных биомедицинских данных. Основное из них – предположение о линейности и аддитивности воздействия ковариат на логарифм функции риска. Это ограничивает ее способность моделировать нелинейные или взаимодействующие эффекты, что критически важно при анализе гетерогенных онкологических популяций, таких как пациенты с опухолевым тромбозом венозной системы.

С развитием методов машинного обучения появилась возможность гибко аппроксимировать зависимость функции риска от предикторов без необходимости строгих предпосылок о ее форме [2–4]. В частности, нейросетевая архитектура DeepSurv представляет собой расширение модели Кокса, в котором линейный прогностический индекс заменяется выходом многослойной нейронной сети:

$$h(t) = h_0(t)\, e^{g(w_j, x_i)} \quad (2)$$

где $h_0(t)$ – базовая функция риска; $g(w_j, X_i)$ – результат работы нейросети как функции над предикторами X_i и весовыми коэффициентами w_j. Такая модель сохраняет интерпретируемую структуру функции риска, но обладает существенно большей гибкостью в учете нелинейных и высокоразмерных связей между переменными.

Применение DeepSurv позволяет выявлять скрытые зависимости, неочевидные для классической регрессии Кокса, особенно при наличии сложных клинико-морфологических взаимодействий. При этом важным аспектом остается вопрос интерпретируемости. В данной работе дополнительно использован метод SHAP (SHapley Additive exPlanations), позволяющий количественно оценить вклад каждого признака в предсказанный риск [5].

Таким образом, возможно провести сравнение традиционной линейной модели Кокса и ее нейросетевого расширения на единой клинической выборке. Это позволяет не только оценить потенциал методов машинного обучения в задачах прогноза выживаемости, но и исследовать возможности интерпретации результатов в клинически значимом контексте.

ЦЕЛЬ

Сравнить прогностическую точность регрессии Кокса и методов машинного обучения (ML) в отношении безрецидивной выживаемости пациентов с местно-распространенным почечно-клеточным раком после радикального лечения, а также исследовать расширенную модель Кокса, в которой функция риска формируется с использованием нейросетевого аппроксиматора (DeepSurv).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данном исследовании был проведен ретроспективный анализ данных пациентов с диагнозом «почечно-клеточный

рак», перенесших радикальную нефрэктомию с тромбэктомией из почечной и нижней полой вены в период с 2007 по 2024 годы в ФГБУ «РНЦРХТ им. акад. А.М. Гранова». В исследование были включены 100 пациентов (54 мужчины и 46 женщин). Медианный возраст составил 61,5 года (IQR: 59,7–63). Из общего числа наблюдений в 41 случае было зафиксировано прогрессирование заболевания, в остальных 59 случаях данные были цензурированные.

Критериями исключения являлись опухолевый тромбоз III–IV уровней (по классификации Mayo), тяжелые интраоперационные осложнения, потребовавшие конверсию доступа, а также отсутствие морфологической верификации опухоли. Пациенты, у которых не было зарегистрировано прогрессирования к моменту завершения наблюдения, рассматривались как цензурированные случаи.

Статистический анализ включал три последовательных этапа. В ходе первичного анализа была проведена оценка безрецидивной выживаемости с использованием метода Каплана – Мейера и логрангового критерия для сравнения подгрупп. Также была построена серия однофакторных моделей регрессии Кокса, что позволило предварительно оценить значимость клинико-морфологических предикторов [1].

На этапе многофакторного анализа была разработана классическая модель пропорциональных рисков Кокса, в которую вошли клинически значимые предикторы, а также те, у которых $p < 0,1$ по результатам одномерного анализа. Статистическая значимость факторов оценивалась с помощью теста Вальда, а анализ проводился с использованием программных пакетов MedCalc и Statistica.

На финальном этапе были построены и сравнены две модели выживаемости: классическая линейная модель Кокса и нейросетевая модель DeepSurv [6]. Обе модели были обучены только на предикторах, которые оказались статистически значимыми в многофакторном анализе ($p < 0,05$). DeepSurv реализован как многослойная нейронная сеть, аппроксимирующая функцию риска.

Для оценки качества линейной модели Кокса использовались: метрика общей подгонки модели (Overall Model Fit), логарифмическое отношение правдоподобия (Likelihood Ratio Test) и критерий Вальда. Для сравнения линейной модели Кокса и модели DeepSurv на финальном этапе использовался индекс конкордации (C-index), измеряющий способность модели правильно ранжировать пациентов по риску прогрессирования [7].

Для интерпретации результатов модели DeepSurv был использован метод SHAP, позволяющий количественно оценить вклад каждого признака в индивидуальный прогноз и выявить наиболее значимые предикторы риска в контексте нейросетевой модели [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе проведен одномерный анализ предикторов методом пропорциональной регрессии Кокса. Статистически значимыми факторами, ассоциированными с уменьшением времени до прогрессирования, оказались: степень злокачественности по ISUP ($p = 0,0058$), размер опухоли ($p < 0,0001$), поражение лимфатических узлов ($p = 0,0070$), венозная инвазия ($p = 0,0074$), наличие анемии ($p = 0,0003$), тромбоцитоз ($p = 0,0008$), индекс коморбидности

Предикторы	P (value)
Гемоглобин	0,5087
Возраст	0,3034
Grade (ISUP)	0,0058
Размер опухоли, см	<0,0001
Лимфоузлы: Показатель 2	0,0070
Уровень 1	0,0016
Уровень 2	<0,0001
Инвазия в стенку вены: Показатель 2	0,0074
Анемия (Hb <120): Показатель 2	0,0003
Тромбоцитоз (PLT>400): Показатель 2	0,0008
Charlson (индекс), балл	0,0105
Стадия	<0,0001
Индекс массы тела	0,1047
ЛДГ_N (лактатдегидрогеназа)	0,0520

Таблица 1. *Результаты однофакторной модели Кокса*
Table 1. *Results of the Cox Univariate Model*

Charlson ($p = 0,0105$), стадия заболевания ($p < 0,0001$), а также уровень опухолевого тромбоза (уровень 1: $p = 0,0016$; уровень 2: $p < 0,0001$). Некоторые переменные, такие как возраст и артериальная гипертензия, статистически значимого влияния не продемонстрировали и были исключены из последующего анализа (**таблица 1**).

На втором этапе была построена многофакторная модель Кокса, включающая предикторы, обладающие клинической значимостью и $p < 0,1$ по результатам одномерного анализа. Итоговая модель оказалась статистически значимой ($X^2 = 70,686$, $p < 0,0001$). Независимое влияние на снижение безрецидивной выживаемости сохраняли: степень ISUP ($p = 0,0472$), морфологический тип опухоли ($p = 0,0195$), размер опухоли ($p = 0,0031$), а также уровень опухолевого тромбоза (уровень 1: $p = 0,0236$; уровень 2: $p = 0,0406$) (**таблица 2**). Некоторые переменные теряли значимость, вероятно, вследствие мультиколлинеарности и возможных нелинейных взаимодействий между признаками [8].

Для сравнения прогностической точности моделей выживаемости вся выборка была случайным образом разделена в соотношении 80:20 на обучающую ($n = 80$) и тестовую ($n = 20$) подвыборки. На основе обучающей подвыборки были построены обе модели: классическая линейная модель Кокса и нейросетевая модель DeepSurv. Обе модели обучались на идентичном подмножестве предикторов, отобранных как статистически значимые по результатам многофакторного анализа ($p < 0,05$), что

Ковариат	B	SE	Wald	P	Exp (b)
Charlson (индекс), балл	0,118	0,182	0,425	0,514	1,126
GRADE ISUP	0,3586	0,1807	3,9378	0,0472	1,431
Анемия (Hb<120)	0,6395	0,4694	1,8564	0,1730	1,8956
Индекс массы тела	0,1468	0,09001	2,6593	0,1029	1,15810
Инвазия в стенку вены	0,7418	0,7065	1,1023	0,2938	2,0996
ЛДГ_N (лактатдегидрогеназа)	0,3413	0,5506	0,3842	0,5354	1,4067
Лимфоузлы	0,5176	0,5597	0,8553	0,3561	1,6781
Морфология	1,3723	0,5874	5,4572	0,0195	3,9445
Размер опухоли_см	0,4665	0,1576	8,7603	0,0031	1,5943
Тромбоцитоз PLT_400	0,6035	0,5325	1,2845	0,2571	1,8284
Уровень_1	1,0505	0,4642	5,1223	0,0236	2,8591
Уровень_2	1,3413	0,6549	4,1943	0,0406	3,8239

Таблица 2. *Коэффициенты и стандартные ошибки в многофакторной модели*
Table 2. *Coefficients and Standard Errors in the Multivariate Model*

	C_index (обучающая)	C_index (тестовая)
Линейная модель Кокса	0,8500	0,7917
DeepSurvK	0,8537	0,8056

Таблица 3. *Сравнение результатов построения линейной модели Кокса и DeepSurvK*

Table 3. *Comparison of the Results of the Cox Linear Model and DeepSurvK*

обеспечивало корректное сопоставление их прогностических способностей. В процессе обучения модели применялись меры по контролю переобучения.

Сравнительный анализ прогностической точности моделей выживаемости представлен **в таблице 3**.

Линейная модель Кокса продемонстрировала высокий индекс конкордации на обучающей выборке (C-index = 0,8500) и умеренное снижение на тестовой выборке (C-index = 0,7917), что соответствует ожидаемой степени обобщающей способности для линейных моделей. Нейросетевая модель DeepSurv показала схожий уровень прогноза на обучающей выборке (C-index = 0,8537), но при этом обеспечила более высокую точность на тестовой выборке (C-index = 0,8056).

Визуализация значимости признаков в модели DeepSurv выполнена с использованием метода SHAP [9]. На соответствующем графике представлены распределения SHAP-значений для каждого включенного признака. Чем выше абсолютное значение SHAP, тем больше вклад данного признака в итоговое предсказание риска. Цветовая шкала отражает значение признака у конкретного пациента: от низкого (синий) до высокого (красный). Признаки упорядочены по степени влияния на модель (**рисунок 1**).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования на клинической выборке пациентов с почечно-клеточным раком и венозным тромбозом мы подтвердили применимость нейросетевого расширения модели Кокса (DeepSurv) для анализа выживаемости и сравнили его с классической моделью. Оба подхода продемонстрировали высокую прогностическую точность (C-index ~0,80), причем DeepSurv показал несколько лучший результат на тестовой выборке (0,8056 против 0,7917 у модели Кокса). Этот прирост согласуется с данными литературы: современные глубокие нейронные сети для анализа выживаемости способны не уступать, а иногда и превосходить классическую регрессию Кокса по точности предсказаний [6, 10]. В частности, в крупном многоцентровом исследовании 2139 пациентов с неметастатическим почечно-клеточным раком S.-S. Byun и соавт. (2021) показали, что DeepSurv лучше предсказывает безрецидивную и специфическую выживаемость, чем модель Кокса (например, C-index для безрецидивной выживаемости 0,802 против 0,794) [11].

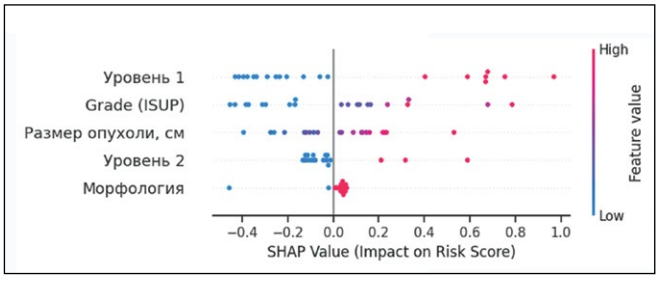


Рисунок 1. *Результат анализа предикторов методом SHAP.*

Figure 1. *Results of predictor analysis using the SHAP method.*

Главное преимущество DeepSurv заключается в снятии жесткого предположения о линейном влиянии ковариат на лог-риск, присущего модели Кокса [6]. Классическая регрессия Кокса описывает логарифм базового риска как сумму произведений коэффициентов на значения предикторов, что упрощает интерпретацию, но ограничивает способность улавливать нелинейные эффекты и взаимодействия между признаками. В нашем многофакторном анализе это проявилось в том, что ряд переменных, значимых в однофакторном анализе (например, анемия, тромбоцитоз), утратили значимость при одновременном включении в модель, вероятно, вследствие мультиколлинеарности и перекрывающейся информации между связанными факторами. Действительно, известно, что высокая корреляция предикторов приводит к нестабильности оценок коэффициентов в регрессии Кокса и затрудняет их интерпретацию [12]. В отличие от этого нейросетевой подход DeepSurv способен гибко аппроксимировать связь между признаками и выживаемостью без предпосылки аддитивной линейности. Многослойная сеть может выявлять скрытые нелинейные зависимости, недоступные классической модели, и тем самым учитывать мультифакторные взаимодействия (например, совокупное влияние связанных между собой клинико-морфологических показателей). Более того, внедрение методов регуляризации и снижения размерности признаков повышает устойчивость глубинных моделей к шуму и мультиколлинеарности данных [6].

Существенным вопросом при внедрении методов глубокого обучения в клиническую практику остается их интерпретируемость. Мы решили эту проблему посредством использования SHAP – современного подхода, позволяющего количественно оценить вклад каждого признака в предсказание модели [13]. Результаты SHAP-анализа (рисунок 1) демонстрируют, что наибольшее влияние на риск прогрессирования в модели DeepSurv оказывали размер опухоли, градация злокачественности (ISUP grade), уровень опухолевого тромбоза и гистологический подтип опухоли. Эти признаки расположены в верхней части графика и характеризуются наибольшим разбросом SHAP-значений. Вклад факторов согласуется с клиническими представлениями: так, больший размер опухоли ассоциировался с повышением риска рецидива (красные точки справа на графике), что отражает более высокую опухолевую нагрузку и агрессивность болезни. Высокая степень злокачественности (ISUP 3–4) также существенно увеличивала предсказанный риск – данный факт соответствует известному прогностическому значению степени ядерной атипии рака почки, при котором плохо дифференцированные опухоли имеют худшие исходы [11]. Наличие опухолевого тромба уровня II (с распространением в нижнюю полую вену) приводило к существенному увеличению риска прогрессирования по сравнению с уровнями 0–I. Это соответствует литературным данным, согласно которым сама по себе опухолевая инвазия в венозную систему – особенно при вовлечении нижней полой вены – является независимым неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с почечно-клеточным раком.

Интересно отметить, что, согласно SHAP-анализу, влияние тромбоза уровня I оказалось даже несколько более

выраженным, чем уровня II. Это может отражать статистические особенности конкретной выборки: в нашем исследовании пациентов с уровнем II было существенно меньше (n=16), что могло привести к снижению стабильности оценок при обучении модели DeepSurv. Кроме того, опухоли с тромбозом уровня II в отдельных случаях могли сочетаться с менее агрессивными морфологическими характеристиками (например, меньшим размером или низким ISUP grade), что нейросеть могла учесть в совокупности и частично компенсировать общий риск.

По данным H. Park и соавт. (2019), наличие венозного тромба при почечно-клеточном раке (RCC) ассоциировано с почти двукратным увеличением риска прогрессирования (HR ~1,9) [14]. В нашем исследовании более высокий уровень тромбоза аналогично ухудшал безрецидивную выживаемость. Наконец, нейросеть выявила значимость гистологического типа опухоли: хотя обычно несветлоклеточные формы (папиллярный, хромофобный и другие формы) ассоциируются с неблагоприятным исходом RCC с тромбозом вен, в нашей модели светлоклеточный гистотип показал некоторое повышение риска, хотя и с узким разбросом SHAP.

Возможным объяснением наблюдаемого повышения риска при светлоклеточном RCC является то, что данный гистотип преобладал в исследуемой выборке, тогда как редкие формы (папиллярный, хромофобный, медуллярный) были представлены небольшой выборкой. Это снижает статистическую мощность для оценки их влияния и может приводить к заниженной оценке риска, ассоциированного с ними. Кроме того, светлоклеточные опухоли могли чаще сочетаться с другими неблагоприятными характеристиками – большим размером, высоким ISUP-грейдом, протяженным венозным тромбозом, что в совокупности увеличивало предсказанный риск прогрессирования. Наконец, глубокая модель DeepSurv, способная учитывать нелинейные взаимодействия между переменными, могла выявить характерные комбинации признаков, более типичные именно для светлоклеточного варианта, и интерпретировать их как интегральный прогностический маркер, усиливающий вклад данного гистотипа.

В нашем исследовании выигрыш DeepSurv над классическим подходом в метрике concordance оказался относительно скромным (разница ~0,01–0,02), что может объясняться ограниченным размером выборки (n=100) и тем фактом, что ключевые драйверы риска для данной группы пациентов достаточно хорошо улавливаются и линейной моделью. Тем не менее даже небольшое повышение точности при помощи нейросети может быть клинически значимо в пограничных ситуациях (например, при стратификации на группы высокого/низкого риска), а главное – DeepSurv послужил инструментом для более глубокого понимания структуры данных о пациенте. С другой стороны, недостатки глубокого обучения включают более сложный процесс обучения, требующий подбора гиперпараметров и зачастую больших массивов данных для надежной генерализации. Кроме того, «черный ящик» нейросети затрудняет непосредственное объяснение, почему тот или иной пациент получил определенный прогноз. Мы показали, что эта проблема решаема с помощью методов SHAP. Это позволило сделать модель условно интерпретируемой, приблизив ее по информативности к привычной врачам регрессии Кокса.

Полученные результаты обладают прикладным значением для клинической практики. Возможность более точной стратификации риска у пациентов с почечно-клеточным раком и опухолевым тромбозом может помочь оптимизировать тактику лечения и наблюдения. Во-первых, идентификация пациентов экстремально высокого риска прогрессирования после хирургического лечения позволит рассмотреть вопрос о дополнительной терапии. На сегодня стандартом при локализованном RCC с тромбозом остается радикальная нефрэктомия с тромбэктомией [15]. Тем не менее пятилетняя выживаемость в этой группе варьирует очень сильно (от ~23% до 70% в зависимости от объема опухоли, уровня тромбоза и сопутствующих факторов) [15]. Сейчас не существует общепринятого единого критерия, позволяющего выделить из этой неоднородной группы пациентов тех, кому действительно нужна адъювантная терапия – к примеру, иммунотерапия после операции – для улучшения исходов [16]. Наши данные показывают, что комбинированная модель на основе DeepSurv может служить основой для такого прогностического инструмента. Индивидуальный риск-прогноз, рассчитанный нейросетью с учетом комплекса клинико-морфологических показателей, потенциально может выступать тем самым интегральным критерием, по которому отбираются больные для дополнительных вмешательств. Например, пациент с опухолью большого размера, высоким ISUP-грейдом и тромбом уровня II получит модельно высокий риск раннего прогрессирования – это аргумент в пользу максимально интенсивного наблюдения и обсуждения адъювантной системной терапии в мультидисциплинарной команде. Во-вторых, подобные модели помогут в информировании пациентов и планировании наблюдения. Традиционные прогностические схемы (TNM-стадирование, факторы типа градации, поражения лимфоузлов и пр.) не учитывают многих нюансов, вследствие чего больные одной группы (например, стадии pT3a N0) могут иметь разный исход [11]. Использование ML-модели, объединяющей данные о морфологии опухоли, биомаркерах и объеме тромбоза, позволит составить более персонифицированный график диспансеризации: кто-то из пациентов низкого риска сможет избежать избыточных визитов и обследований, тогда как группе высокого риска следует уделить больше внимания. В-третьих, применение алгоритмов стратификации на этапе планирования исследований и лечения обеспечит более справедливое сравнение различных методов. В частности, в контексте выбора хирургического доступа (лапароскопия vs лапаротомия) наш анализ подтвердил сопоставимость онкологических результатов при условии одинакового распределения факторов риска. В будущем модели типа DeepSurv могут использоваться для ранжирования пациентов по прогностическому индексу еще до операции – это поможет корректно сравнивать новые методики лечения на однородных по риску подгруппах и тем самым получать более качественные данные доказательной медицины. Перспективным направлением представляется объединение клинических переменных с молекулярными и радиологическими характеристиками опухоли (геномные маркеры, данные КТ/МРТ) в рамках единой нейросетевой модели [16–18]. Уже имеются примеры интеграции радиомики и

DeepSurv для улучшения прогноза и подбора терапии при раке легкого [16]; аналогично и при почечно-клеточном раке внедрение таких комплексных моделей может существенно повысить точность стратификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нейросетевая Cox-модель DeepSurv подтвердила методологическую состоятельность в задаче прогноза безрецидивной выживаемости у пациентов с почечно-клеточным раком и венозным тромбозом. Она позволила учесть нелинейные связи предикторов и дала более высокий (пусть и незначительно) прогностический рейтинг. Применение методов SHAP обеспечило интерпретацию модели в терминах привычных клинических категорий, что делает результаты пригодными для практического использования. Полученные данные открывают возможности для дальнейшего использования DeepSurv-подхода в онкоурологии – в том числе для отбора пациентов на адъювантные терапии, разработки персонализированных схем наблюдения и принятия решений о тактике лечения на основе интегрального прогностического индекса. Такой подход согласуется с общей мировой тенденцией к внедрению искусственного интеллекта в медицину с целью повышения точности прогноза и индивидуализации лечения [5].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Выписка из протокола ЛЭК №03-11/021 от 19.11.2021 г.	***Ethical Approval Statement.*** Extract from the protocol of the LEC No. 03-11/021 dated 11/19/2021.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Мирзабеков М.К. – разработка концепции, проведение статистического анализа, написание текста. Богомолов О.А., Школьник М.И. – редактирование и утверждение текста. Трухачева Н.В., Тихонский Н.Д. – разработка концепции, проведение статистического анализа, подготовка графиков и редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Mirzabekov M.K.: concept development, statistical analysis, writing of the text. Bogomolov O.A., Shkolnik M.I.: editing and approval of the text. Trukhacheva N.V., Tikhonskii N.D.: concept development, statistical analysis, preparation of graphs and editing of the text. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cox DR. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B*. 1972;34(2):187-220. DOI: 10.1111/j.2517-6161.1972.tb00899.x

2. Reva SA, Shaderkin IA, Zyatchin IV, Petrov SB. Artificial intelligence in cancer urology. *Experimental and Clinical Urology*. 2021;14(2):46-51. [Рева С.А., Шадеркин И.А., Зятчин И.В., и др. Искусственный интеллект в онкоурологии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2021;14(2):46-51]. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-2-46-51

3. Du M, Haag DG, Lynch JW, et al. Comparison of the tree-based machine-learning algorithms to Cox regression in predicting the survival of oral and pharyngeal cancers: analyses based on SEER database. *Cancers*. 2020;12(10):2802. DOI: 10.3390/cancers12102802

4. Qiu X, Gao J, Yang J, et al. A comparison study of machine learning (random survival forest) and classic statistic (Cox proportional hazards) for predicting progression in high-grade glioma after proton and carbon ion radiotherapy. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:551420. DOI: 10.3389/fonc.2020.551420

5. Lundberg SM, Lee S-I. A unified approach to interpreting model predictions. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2017;30:4765-4774.

6. Gonen M, Heller G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression. *Biometrika*. 2005;92(4):965-970. DOI: 10.1093/biomet/92.4.965

7. Liu Y, Zhou S, Wei H, An S. A comparative study of forest methods for time-to-event data: variable selection and predictive performance. *BMC Medical Research Methodology*. 2021;21(1):193. DOI: 10.1186/s12874-021-01386-8

8. Katzman JL, Shaham U, Cloninger A, et al. DeepSurv: personalized treatment recommender system using a Cox proportional hazards deep neural network. *BMC Medical Research Methodology*. 2018;18(1):24. DOI: https://doi.org/10.1186/s12874-018-0482-1

9. Alabi RO, Elmusrati M, Leivo I, et al. Machine-learning explainability in nasopharyngeal cancer survival using LIME and SHAP. *Scientific Reports*. 2023;13(1):8984. DOI: 10.1038/s41598-023-35795-0

10. Kantidakis G, Putter H, Lancia C, et al. Survival prediction models since liver transplantation – comparisons between Cox models and machine-learning techniques. *BMC Medical Research Methodology*. 2020;20(1):277. DOI: 10.1186/s12874-020-01153-1

11. Byun S-S, Heo TS, Choi JM, et al. Deep-learning-based prediction of prognosis in non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1242. DOI: 10.1038/s41598-020-80262-9

12. GraphPad Software. Multicollinearity in Cox proportional hazards regression. URL: https://www.graphpad.com/guides/prism/latest/statistics/stat_cox_reg_results_multicollinearity.htm

13. Moncada-Torres A, van Maaren MC, Hendriks MP, et al. Explainable machine learning can outperform Cox regression predictions and provide insights in breast-cancer survival. *Scientific Reports*. 2021;11(1):6968. DOI: 10.1038/s41598-021-86327-7

14. Park H, Jeong CW, Yuk H, et al. Influence of tumor thrombus on occurrence of distant venous thromboembolism and survival in patients with renal cell carcinoma after surgery. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2019;25:1076029618823288. DOI: 10.1177/1076029618823288

15. Shin D, Lim B, Song C, et al. Comparative analysis of oncologic outcomes in surgically treated patients with renal cell carcinoma and renal-vein thrombosis by pathologic subtypes. *Scientific Reports*. 2025;15(1):15946. DOI: 10.1038/s41598-025-00452-1

16. Yang B, Liu C-X, Wu R, et al. Development and validation of a DeepSurv nomogram to predict survival outcomes and guide personalized adjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:895014. DOI: 10.3389/fonc.2022.895014

17. Schulz S, Woerl A-C, Jungmann F, et al. Multimodal deep learning for prognosis prediction in renal cancer. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:788740. DOI: 10.3389/fonc.2021.788740

18. Mahootiha M, Qadir HA, Aghayan D, et al. Deep-learning-assisted survival prognosis in renal cancer: a CT-scan-based personalized approach. *Heliyon*. 2024;10(2):e24374. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e24374

Оригинальное исследование | Original research
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM678381

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Сравнительный анализ чувствительности *Streptococcus pyogenes* и эффективности антибактериальной терапии при хроническом тонзиллите

Е.С. Буренков, П.Н. Золотарев
ЧУО ОВО «Медицинский университет «Реавиз» (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

Обоснование. Рост антибиотикорезистентности *Streptococcus pyogenes* при хроническом тонзиллите остается глобальной проблемой, усугубляемой нерациональным использованием антибактериальных препаратов, низкой приверженностью пациентов к терапии и распространением устойчивых штаммов. Особую тревогу вызывает противоречие между относительно высокой чувствительностью микроорганизмов *in vitro* и сниженной клинической эффективностью препаратов *in vivo*, что требует углубленного анализа причин таких расхождений.

Цель. Исследование направлено на оценку эффективности различных групп антибактериальных препаратов *in vitro* и *in vivo*, применяемых для лечения хронического тонзиллита в период обострения.

Материал и методы. По данным амбулаторным карт и микробиологического исследования определена группа пациентов, у которых *S. pyogenes* был основным значимым фактором развития хронического тонзиллита. Проведена оценка резистентности возбудителя диско-диффузионным методом. Изучена клиническая эффективность антибиотиков на основании объективных критериев. Выполнено исследование изолятов *S. pyogenes*, совместно инкубированных с антибактериальным препаратом методом спектроскопии комбинационного рассеяния.

Результаты. Проведенный анализ выявил несоответствия между полученными данными диско-диффузионного метода *in vitro* и клиническими результатами. По данным диско-диффузионного теста к полусинтетическим пенициллинам были чувствительны только 87,6% пациентов, при этом в 28,2% случаев клинический эффект был неполным или отсутствовал. Незначительно, но лучшие результаты получены в случае применения ингибиторозащищенных пенициллинов. Макролиды, демонстрирующие 88,5% эффективности *in vitro*, не позволяли достигать полного эффекта от лечения у 26,6% пациентов. Сопоставимые результаты были получены при анализе цефалоспоринов. Наименьшая чувствительность *S. pyogenes in vitro* выявлена к фторхинолонам, что не позволяло достигать адекватного клинического эффекта у 28,0% пациентов. Спектроскопия комбинационного рассеяния позволила оценить чувствительность к одному из наиболее часто применяемых антибактериальных препаратов.

Выводы. Значимая разница между лабораторными и клиническими данными обусловлена не только возможной антибиотикорезистентностью, механизмы которой также рассмотрены, но и влиянием внутренних факторов, которые следует учитывать при выборе этиотропной терапии хронического тонзиллита в период обострения.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, антибиотикорезистентность, клинический эффект, спектроскопия комбинационного рассеяния.
Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Буренков Е.С., Золотарев П.Н. **Сравнительный анализ чувствительности *Streptococcus pyogenes* и эффективности антибактериальной терапии при хроническом тонзиллите.** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):243-247.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM678381

Сведения об авторах
***Буренков Евгений Сергеевич** – старший преподаватель кафедры фармации.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0045-7046
E-mail: evgburenkov@mail.ru

Золотарев П.Н. – д-р мед. наук, профессор кафедры морфологии и патологии.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4020-0720
E-mail: zolotareff@list.ru
Автор для переписки

Список сокращений
СКР – спектроскопия комбинационного рассеяния.

Получено: 11.04.2025
Одобрено: 25.05.2025
Опубликовано: 12.08.2025

Comparative analysis of *Streptococcus pyogenes* sensitivity and effectiveness of antibacterial therapy in chronic tonsillitis

Evgenii S. Burenkov, Pavel N. Zolotarev
Medical University “Reaviz” (Samara, Russian Federation)

Abstract

Background. The rise in antibiotic resistance of *Streptococcus pyogenes* in chronic tonsillitis remains a global issue, exacerbated by irrational use of antibacterial drugs, low patient adherence to therapy, and the spread of resistant strains. The discrepancy between the relatively high *in vitro* sensitivity of microorganisms and the reduced clinical efficacy of drugs *in vivo* is of particular concern and requires an in-depth analysis of the causes of such disparities.

Aim. The study aims to evaluate the efficacy of various groups of antibacterial drugs *in vitro* and *in vivo* used to treat chronic tonsillitis during exacerbations.

Material and methods. Based on outpatient records and microbiological studies, a group of patients was identified in whom *S. pyogenes* was the primary significant factor in the development of chronic tonsillitis. The sensitivity of the pathogen to commonly used antibacterial drugs was assessed using the disk-diffusion method. Clinical efficacy of antibiotic therapy was evaluated based on objective criteria. Additionally, isolates of *S. pyogenes* co-incubated with antibacterial agents were analyzed using Raman spectroscopy.

Results. The analysis revealed discrepancies between in vitro disk-diffusion data and clinical outcomes. According to the disk-diffusion test, 87.6% of patients showed sensitivity to semi-synthetic penicillins, yet incomplete or absent clinical efficacy was observed in 28.2% of cases. Slightly better results were obtained with inhibitor-protected penicillins. Macrolides, demonstrating 88.5% efficacy *in vitro*, failed to achieve full therapeutic effects in 26.6% of patients. Comparable results were observed with cephalosporins. The lowest *in vitro* sensitivity of *S. pyogenes* was noted for fluoroquinolones, leading to inadequate clinical efficacy in 28.0% of patients. Raman spectroscopy enabled the assessment of sensitivity to one of the most frequently used antibacterial agents.

Conclusions. The significant gap between laboratory and clinical data is attributed not only to potential antibiotic resistance mechanisms (which are also discussed) but also to the influence of internal factors that must be considered when selecting etiotropic therapy for chronic tonsillitis during exacerbations.

Keywords: chronic tonsillitis, antibiotic resistance, clinical efficacy, Raman spectroscopy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Burenkov ES, Zolotarev PN. **Comparative analysis of *Streptococcus pyogenes* sensitivity and effectiveness of antibacterial therapy in chronic tonsillitis.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):243-247.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM678381

Information about authors
***Evgenii S. Burenkov** – senior lecturer at the Department of Pharmacy.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0045-7046
E-mail: evgburenkov@mail.ru

Pavel N. Zolotarev – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Morphology and Pathology.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4020-0720
E-mail: zolotareff@list.ru
Corresponding Author

Received: 11.04.2025
Accepted: 25.05.2025
Published: 12.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Хронический тонзиллит остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний среди трудоспособного населения [1]. Вирусы, бактерии (*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae*), а также ряд грибов хорошо известны как потенциальные возбудители, поддерживающие воспалительную реакцию в миндалинах в сочетании с действием неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов [2]. Лидирующая роль в развитии хронических форм тонзиллита принадлежит *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), который, являясь внеклеточным патогеном, способен сохраняться в тканях миндалин за счет экспрессии широкого спектра вирулентных белков, модифицирующих механизмы ответной реакции иммунных клеток [3].

Антибактериальные препараты являются основой терапии хронического тонзиллита. Эффективность их зависит от структуры действующего вещества, дозировки, кратности, путей, длительности введения и характеристик возбудителей, обеспечивающих чувствительность к ним [4, 5]. Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронического тонзиллита, при обнаружении *S. pyogenes* в тканях миндалин препаратами выбора для его консервативного лечения являются β-лактамы[1]. По данным исследований, *S. pyogenes* сохраняет высокую чувствительность к ингибиторозащищенным и синтетическим пенициллинам, демонстрируя уровень устойчивости к ним не более 1%. Тем не менее частота неудовлетворительных результатов в клинике, даже при корректно проведенной антибактериальной терапии, значительно выше, что остается актуальной проблемой клинической фармакологии и требует всесторонней оценки [6].

ЦЕЛЬ

Провести оценку чувствительности *S. pyogenes in vitro* и клинической эффективности к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам для лечения хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки сформирована группа из 144 пациентов трех внутригородских районов города Самары, состоящих к концу 2020 года на диспансерном учете с простой и токсико-аллергической формой I степени хронического тонзиллита. Форму заболевания устанавливали по данным амбулаторных карт согласно классификации Б.С. Преображенского (1954) и В.Т. Пальчуна (1977). Среди участников исследования было 76 мужчин (52,8%) и 68 женщин (47,2%). Эти пациенты с учетом возрастных критериев ВОЗ (2016) были разделены на две группы: первая (n=86) – молодого возраста (18–44 года); вторая (n=58) – среднего возраста (45–59 лет). *Критериями исключения* являлись отсутствие подтвержденного хронического тонзиллита по данным амбулаторных карт; наличие объективных признаков токсико-аллергической формы хронического тонзиллита II степени (декомпенсированная форма); низкая приверженность или отказ от курсов межрецидивной терапии в анамнезе заболевания; наличие эпизодов самолечения. Группы имели статистически значимые отличия по критерию длительности заболевания, которая у пациентов первой группы составила 7,8±2,9 года, у пациентов второй группы – 14,1±2,7 года.

В обеих группах было выполнено стандартное микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого небных миндалин и слизистой оболочки задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

[1] Хронический тонзиллит. Клинические рекомендации. 2024. URL: https://diseases.medelement.com/disease/84-2024/18329 (дата обращения: 15.03.2025).

При оценке результатов учитывали только этиологически значимые патогенные микроорганизмы и их диагностически значимый рост (более 10^4 КОЕ/тампон или КОЕ/мл или КОЕ/грамм). Сопутствующую микрофлору (менее 10^4 КОЕ/тампон или КОЕ/мл или КОЕ/грамм) не учитывали. Среди пациентов, у которых *S. pyogenes* был идентифицирован как основной возбудитель, выполнено изучение его чувствительности к антибиотикам различных групп (полусинтетические пенициллины, ингибиторозащищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны), применяемым для лечения хронического тонзиллита, диско-диффузионным методом Кирби – Бауэра *in vitro*[1]. Интерпретацию результатов проводили с учетом значения полученных диаметров зон подавления микробактериального роста (менее 19 мм – антибиотикоустойчивые; 20–27 мм – промежуточные; более 28 мм – антибиотикочувствительные).

У пациентов, у которых *S. pyogenes* выявлен в качестве основного возбудителя, был проведен ретроспективный анализ клинической эффективности проводимой антибактериальной терапии в период обострений на основании данных критериев объективной оценки воспалительного процесса ротоглотки (В.Т. Пальчун, А.И. Крюков, 2001) в динамике по данным амбулаторных карт.

Дополнительно у пациентов (n=113) с хроническим тонзиллитом было проведено исследование чувствительности *S. pyogenes* к амоксиклаву методом спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР). Метод широко известен и успешно применяется для экспертизы подлинности лекарственных средств. Амоксиклав был выбран как наиболее часто назначаемый препарат для лечения обострений хронического тонзиллита по данным амбулаторных карт в Cmax дозе согласно инструкции по применению, которая включала 105,4 мкг/мл амоксициллина и 28,5 мкг/мл клавулановой кислоты. Спектроскопия выполнена в наборе проб, представляющих собой ротовую жидкость и фосфатно-солевой буфер в качестве растворителей, в которые добавляли взвесь *S. pyogenes*, соответствующую концентрации 0,5 стандарта МакФарланда, а затем антибиотик в искомой дозе. Пробы инкубировали в термостате при 37°C в течение 2, 4, 6 часов, по истечении которых выполняли СКР. Метод реализовывали при помощи набора оборудования, в совокупности составляющего стендовую модель, которая включала в себя спектрометр. Анализ спектров выполняли в четырех областях: 1155 $см^{-1}$, 1525 $см^{-1}$, 1033 $см^{-1}$ и 1611 $см^{-1}$, а их итоговую обработку проводили при помощи программы Wolfram Mathematica 9.

Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 7.0. Методы описательной статистики применены для общей характеристики полученных данных. Для сравнения средних значений в группах применяли критерий Стьюдента. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными проведен корреляционный анализ. Силу и направление линейной зависимости определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении) или Спирмена (для непараметрических данных). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро – Уилка. Статистическую значимость оценивали при уровне $p<0,05$.

Рисунок 1. *Показатели клинической эффективности терапии обострений хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм различными видами антибактериальных препаратов у пациентов.*

Figure 1. *Clinical efficacy of antibacterial agents in the treatment of exacerbations of chronic tonsillitis (simple and toxic-allergic grade I forms) in patients.*

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основным возбудителем хронического тонзиллита у 113 пациентов обеих групп был *S. pyogenes*. Он был выделен как этиологически значимый возбудитель у 82,5% пациентов первой группы и 72,4% пациентов второй группы. У 12,8% пациентов первой группы и 19,0% пациентов второй группы данный вид микроорганизма высевали в сочетании с другими значимыми патогенами, такими как *Streptococcus pneumoniae* и/или *Staphylococcus aureus*. При этом во второй группе достоверно в большем числе случаев (I – 19,0% vs II – 4,7%, $p<0,001$) выявляли присутствие *Candida spp*.

Для лечения обострений обусловленного *S. pyogenes* хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм у пациентов по данным амбулаторных карт применяли различные антибиотики, среди которых наиболее часто назначаемыми были следующие группы: ингибиторозащищенные пенициллины, макролиды, цефалоспорины, полусинтетические пенициллины, а в ряде случаев фторхинолоны. Проведенный анализ клинической эффективности применения этих групп антибактериальных препаратов при лечении обострений показал различные результаты (**рисунок 1**).

Независимо от вида применяемого антибактериального препарата 78 (69,0%) пациентов положительного клинического эффекта не достигали либо он был неполным, что требовало коррекции схемы терапии в виде увеличения длительности курса, изменения среднесуточной дозировки, замены или присоединения второго антибактериального лекарственного средства. Среди пациентов, у которых при лечении обострения был достигнут хороший клинический эффект, не было выявлено статистически значимых отличий, связанных с выбором конкретного вида антибактериального препарата.

Результаты диско-диффузионного метода оценки чувствительности *S. pyogenes* к различным группам

[1] Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. Смоленск: МАКМАХ, СГМУ, 2024. 192 с.

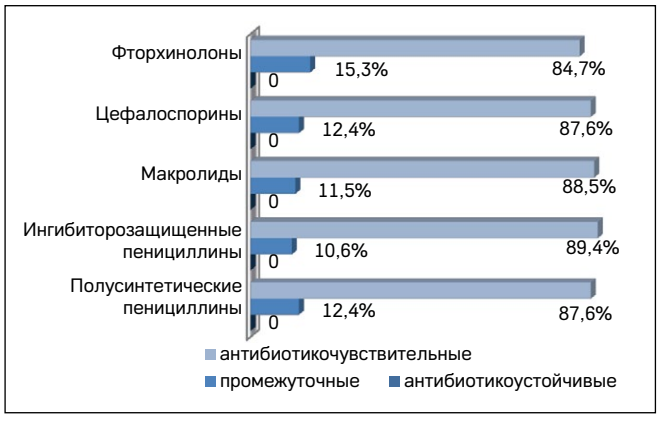


Рисунок 2. *Показатели чувствительности S. pyogenes к различным видам антибактериальных препаратов у пациентов с хроническим тонзиллитом простой и токсико-аллергической I степени форм in vitro.*

Figure 2. *Susceptibility of S. pyogenes to various antibacterial agents in patients with chronic tonsillitis (simple and toxic-allergic grade I forms) in vitro.*

Рисунок 3. *Сравнительные данные между показателями промежуточных зон подавления роста S. pyogenes in vitro и отсутствующим или неполным клиническим эффектом от применения различных видов антибактериальных препаратов при лечении обострений хронического тонзиллита простой и токсико-аллергической I степени форм у пациентов.*

Figure 3. *Comparative analysis of intermediate inhibition zones for S. pyogenes in vitro and absent or incomplete clinical effects of antibacterial agents in the treatment of chronic tonsillitis exacerbations (simple and toxic-allergic grade I forms) in patients.*

антибактериальных препаратов *in vitro* не выявили ни одного случая полностью устойчивого штамма. Однако были получены данные, свидетельствующие о промежуточных значениях диаметров подавления роста культуры *S. pyogenes*, что, возможно, было обусловлено активным процессом формирования антибиотикорезистентности (**рисунок 2**).

Результаты корреляционного анализа показали наличие умеренной положительной связи (r=0,607) между результатами промежуточной чувствительности *in vitro* и данными о неполном или отсутствующем клиническом эффекте *in vivo* (**рисунок 3**).

По данным СКР установлено, что при наличии чувствительности *S. pyogenes* к амоксиклаву в подавляющем числе проб в первые два часа инкубации отмечается исчезновение линейных значений, характеризующих лизис этиологического патогена. При этом у ряда пациентов в пробах исчезновение линейных значений было зафиксировано только после 6 часов инкубации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хронический тонзиллит, особенно его токсико-аллергические формы, остаются сложной клинической задачей, во многом из-за возрастающей проблемы антибиотикорезистентности. Результаты проведенного исследования стали прямым подтверждением этой гипотезы.

Полусинтетические пенициллины, такие как амоксициллин и ампициллин, традиционно назначают при обострениях хронического тонзиллита в силу их ценовой привлекательности и хорошей биодоступности. Однако, как показали данные диско-диффузионного метода, у 12,4% пациентов отмечено формирование промежуточных показателей подавления роста *S. pyogenes*, что свидетельствует о формировании устойчивости. Этот феномен может быть объяснен необходимостью проведения длительного курса терапии полусинтетическими пенициллинами с возможностью коррекции дозы и в связи с этим низкой приверженностью пациентов к лечению. Только 8% пациентов способны соблюдать такой режим [7]. Кроме того, интернализация бактерий в эпителиальные клетки слизистой делает их недоступными для действия β-лактамов [8]. Несмотря на редкую резистентность к пенициллинам *in vitro*, которая составляет менее 5%, их клиническую неэффективность обычно объясняют биологическими и поведенческими факторами [9].

Переход к ингибиторозащищенным пенициллинам, таким как амоксициллин/клавулановая кислота, позволил улучшить результаты лечения пациентов с хроническим тонзиллитом. Их клиническая неэффективность по данным исследования составила 10,6%, что несколько ниже, чем у полусинтетических аналогов. Клавулановая кислота подавляет большинство β-лактамаз, однако она неэффективна против штаммов с измененными пенициллин-связывающими белками [10]. Это согласуется с данными другого исследования, в котором в качестве причин резистентности указаны модификация мишеней или гиперпродукция ферментов. Для предотвращения активации такого механизма резистентности ингибиторозащищенные пенициллины требуют строгого контроля назначения [11].

Макролиды продемонстрировали парадоксальные результаты. Так, при чувствительности 88,5% *in vitro* их клиническая эффективность составила только 73,4%. Такие результаты возможно объяснить несколькими факторами. Во-первых, в России с 2007 года потребление макролидов возросло на 50%, что напрямую коррелирует с распространением резистентности через изученные механизмы erm-опосредованной модификации мишеней [12]. Во-вторых, перекрестная резистентность внутри класса снижает эффективность всех макролидов, даже если *in vitro* чувствительность сохраняется на высоком уровне [13]. Важно отметить, что в амбулаторной практике эту группу антибактериальных препаратов активно назначают из-за их удобства, заключающегося в коротком курсе при сравнительно небольшом числе побочных эффектов.

Цефалоспорины показали схожую с ингибиторозащищенными пенициллинами неэффективность (14,6%). Ограничение их применения связывают с распространением штаммов, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (ESBL) [14]. Однако цефалоспорины третьего поколения до сих пор остаются препаратами выбора при осложненных инфекциях, поскольку сохраняют активность против большинства штаммов стрептококков.

Фторхинолоны, несмотря на их низкую клиническую эффективность, демонстрируют промежуточную зону подавления роста для 15,3% штаммов. Их ограниченная эффективность против *S. pyogenes* связана с тем, что фторхинолоны более активны в отношении грамотрицательных бактерий, а у грамположительных возбудителей развивается резистентность путем мутации в генах gyrA/parC и активацию систем активного выведения (efflux pumps). Это делает их применение при хроническом тонзиллите менее оправданным, особенно в регионах с высоким уровнем потребления фторхинолонов [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный анализ чувствительности возбудителей, выделенных от пациентов с хроническим тонзиллитом, не выявил полностью не чувствительные штаммы *S. pyogenes* к применяемым для лечения данного заболевания антибиотикам. Полученные показатели чувствительности *S. pyogenes in vitro* выше клинической эффективности *in vivo* для группы полусинтетических пенициллинов – на 18,0%; ингибиторозащищенных пенициллинов на – на 14,9%; цефалоспоринов – на 19,2%; фторхинолонов – на 15,0%; макролидов – на 17,1% соответственно. Ингибиторозащищенные пенициллины и цефалоспорины на текущий момент могут оставаться препаратами первой линии для терапии хронического тонзиллита, при этом следует ограничить применение макролидов и фторхинолонов при стрептококковых инфекциях, резервируя их для случаев подтвержденной чувствительности. Спектроскопия комбинационного рассеяния оказалась эффективным экспресс-методом определения персонифицированной чувствительности и может найти широкое применение в клинической практике.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Исследование проведено на базе кафедры фармации в 2024 году. Получено положительное заключение ЛЭК Медицинского университета «Реавиз» от 23.05.2024 г. №08.	***Ethical Approval Statement.*** The study was conducted at the Department of Pharmacy in 2024. A positive conclusion was received from the LEC of the Reaviz Medical University No. 08 dated 23.05.2024.
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Золотарев П.Н. – концепция и дизайн исследования, редактирование рукописи. Буренков Е.С. – сбор и обработка данных, написание оригинального текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Zolotarev P.N.: concept and design of the study, editing of the manuscript. Burenkov E.S.: data collection and processing, writing of the original text. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kaztaeva KB, Turkhanova ZhZh. Prevalence and course of tonsillitis in adults and children. *Innova*. 2024;10(2):21-25. [Казтаева К.Б., Турханова Ж.Ж. Распространенность и течение тонзиллита у взрослых и детей. *Innova*. 2024;10(2):21-25]. URL: https://www.innova-journal.ru/jour/article/view/620/223

2. Belov VA. The continuum of chronic tonsillitis from a general pathological standpoint. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2024;31(3):11-18. [Белов В.А. Континуум хронического тонзиллита с общепатологических позиций. *Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2024;31(3):11-18]. DOI: 10.24884/1607-4181-2024-31-3-11-18

3. Iuchi H, Ohori J, Kiyama S, et al. Effectiveness of antibacterial agents against cell-invading bacteria such as *Streptococcus pyogenes* and *Haemophilus influenzae*. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):148. DOI: 10.1186/s12866-021-02217-y

4. Madaminova NE. Choice of effective therapy for inflammatory pharyngeal diseases. *Economy and society*. 2024;2-1:1143-1146. [Мадаминова Н.Э. Выбор эффективной терапии при воспалительных заболеваниях глотки. *Экономика и социум*. 2024;2-1:1143-1146]. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-effektivnoy-terapii-pri-vospalitelnyh-zabolevaniyah-glotki/viewer

5. Timurzieva AB. Some aspects of improving the organization of medical care for patients with ENT pathology. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(5):61-72. [Тимурзиева А.Б. О некоторых аспектах совершенствования организации медицинской помощи пациентам с патологией лор-органов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(5):61-72]. DOI: 10.18699/SSMJ20240507

6. Hung TY, Phuong LK, Grobler A, et al. Antibiotics to eradicate *Streptococcus pyogenes* pharyngeal carriage in asymptomatic children and adults: a systematic review. *J Infect*. 2024;88(3):106104. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.01.003

7. Kosyakov SYa, Pchelenok EV, Usmanova KhS. The use of combination drugs as an approach to the complex therapy of inflammatory pharyngeal diseases. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):147-152. [Косяков С.Я., Пчеленок Е.В., Усманова Х.С. Применение комбинированных препаратов как подход комплексной терапии воспалительных заболеваний глотки. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):147-152]. DOI: https://doi.org/10.26442/20751753.2024.3.202664

8. Guo MY, Yao KH. Research progress on the mechanism of β-lactam resistance in group A *Streptococci in vivo*. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2024;26(1):92-97. DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2306157

9. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, et al. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(1):53-59. DOI: 10.1086/345476

10. Prabakar A, Palanisamy T, Kuriakose EB. Throat swabs- do they tell the entire story. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2025;77(2):635-638. DOI: 10.1007/s12070-024-05028-5

11. Bhadola P, Deo N. Exploring complexity of class-A Beta-lactamase family using physiochemical-based multiplex networks. *Sci Rep*. 2023;13(1):20626. DOI: 10.1038/s41598-023-48128-y

12. Chen CW, Leimer N, Syroegin EA, et al. Structural insights into the mechanism of overcoming Erm-mediated resistance by macrolides acting together with hygromycin-A. *Nat Commun*. 2023;14(1):4196. DOI: 10.1038/s41467-023-39653-5

13. Glajzner P, Szewczyk EM, Szemraj M. Phenotypic and Genotypic Characterization of Antimicrobial Resistance in Streptococci Isolated from Human and Animal Clinical Specimens. *Curr Microbiol*. 2023;80(7):228. DOI: 10.1007/s00284-023-03337-6

14. Lepe JA, Martínez-Martínez L. Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022;46(7):392-402. DOI: 10.1016/j.medine.2022.05.004

15. Yan Y, Hu H, Lu T, et al. Investigation of serotype distribution and resistance genes profile in group B Streptococcus isolated from pregnant women: a Chinese multicenter cohort study. *APMIS*. 2016;124(9):794-799. DOI: 10.1111/apm.12570

Оригинальное исследование | Original research
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM684548

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Ассоциация посттравматической боли и изменений коленного сустава по данным магнитно-резонансной томографии

А.Е. Каратеев, А.А. Бялик, В.А. Нестеренко, С.А. Макаров, Д.М. Кудинский

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (Москва Российская Федерация)

Аннотация

Обоснование. Хроническая посттравматическая боль (ХПТБ) возникает у 15–50% пациентов, перенесших травму коленного сустава (КС). ХПТБ рассматривается как один из предикторов развития посттравматического остеоартрита (ПТОА). Ранние изменения КС, характерные для развития ПТОА, могут определяться с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Цель – оценить взаимосвязь между ХПТБ и структурными изменениями КС, которые определяются с помощью МРТ.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 98 пациентов, 48% женщин и 52% мужчин, возраст 39,2 ± 14,7 года, перенесших травму КС с повреждением передней крестообразной связки (ПКС) и/или мениска (подтвержденное данными МРТ) и испытывающих боль ≥4 балов по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) не менее месяца после травмы. Пациенты наблюдались в течение 12 мес. ХПТБ определялась при персистенции боли не менее 3 мес. на уровне ≥4 балов по ЧРШ. Повторная МРТ проводилась через 12 мес. после включения в исследование. Изменения КС по данным МРТ оценивались количественно по системе WORMS.

Результаты. ХПТБ была определена у 45,9% пациентов. По исходным параметрам МРТ группы пациентов с ХПТБ (n=45) и без ХПТБ (n=53) достоверно различались по морфологии хряща (минимальные изменения чаще выявлялись у пациентов без ХПТБ), наличию остеофитов, повреждению медиальной коллатеральной связки и разрыву тела медиального мениска. Практически у всех пациентов в обеих группах отмечались повреждение связок и разрыв мениска (с разной степенью выраженности), а также синовит; около трети обследованных лиц имели признаки отека костного мозга. Через 12 мес. наблюдения между пациентами с ХПТБ и без нее была зафиксирована достоверная разница по таким МРТ-параметрам, как морфология хряща, остеофиты медиального мыщелка бедренной кости, повреждение задней крестообразной и медиальной коллатеральной связок, разрыв тела, переднего и заднего рога медиального мениска, разрыв переднего рога латерального мениска, синовит. Так, выраженное повреждение хряща (≥2 по WORMS) было отмечено у 82,1% пациентов с ХПТБ и у 43,4% без ХПТБ (p <0,05), синовит у 95,6% и 24,5% (p <0,05).

Заключение: ХПТБ, возникающая после травмы КС, ассоциирована со структурными изменениями сустава, которые можно расценивать как раннюю стадию ПТОА.

Ключевые слова: хроническая посттравматическая боль, посттравматический остеоартрит, магнитно-резонансная томография.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Каратеев А.Е., Бялик А.А., Нестеренко В.А., Макаров С.А., Кудинский Д.М. **Ассоциация посттравматической боли и изменений коленного сустава по данным магнитно-резонансной томографии.** *Наука и инновации в медицине*. 2025;10(3):248-254. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM684548

Сведения об авторах
Каратеев А.Е. – д-р мед. наук, заведующий лабораторией патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний.
ORCID: 0000-0002-1391-0711
E-mail: aekarat@yandex.ru
***Бялик Анастасия Андреевна** – аспирант, врач травматолог-ортопед.
ORCID: 0000-0002-5256-7346
E-mail: nas36839729@yandex.ru
Нестеренко В.А. – канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний.
ORCID: 0000-0002-7179-8174
E-mail: swimguy91@mail.ru
Макаров С.А. – канд. мед. наук, заведующий лабораторией ревмоортопедии.
ORCID: 0000-0001-8563-0631
E-mail: smakarov59@rambler.ru
Кудинский Д.М. – канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики, врач-рентгенолог.
ORCID: 0000-0002-1084-3920
E-mail: nas36839729@yandex.ru
Автор для переписки

Список сокращений
ПТОА – посттравматический остеоартрит; КС – коленный сустав; ПКС – передняя крестообразная связка; ХПТБ – хроническая посттравматическая боль; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОА – остеоартрит; ОКМ – отек костного мозга; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат; БК – бедренная кость; ББК – большеберцовая кость.

Получено: 16.06.2025
Одобрено: 04.08.2025
Опубликовано: 13.08.2025

Association of post-traumatic pain and knee joint changes according to magnetic resonance imaging

Andrei E. Karateev, Anastasiya A. Byalik, Vadim A. Nesterenko, Sergei A. Makarov, Daniil M. Kudinsky

Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russian Federation)

Abstract

Background. Chronic post-traumatic pain (CPTP) occurs in 15-50% of patients who have suffered knee joint injury (KJ). Post-traumatic pain is considered as one of the predictors of the development of post-traumatic osteoarthritis (PTOA). Early changes in the knee joint, characteristic of the development of PTOA, can be determined using magnetic resonance imaging (MRI).

Aim – to evaluate the relationship between CPTP and structural changes in the knee joint, which are determined using MRI.

Material and methods. The study group consisted of 98 patients, 48% women and 52% men, aged 39.2 ± 14.7 years, who had suffered a knee joint injury with damage to the anterior cruciate ligament (ACL) and/or meniscus (confirmed by MRI data), and experiencing pain ≥4 points on a numerical rating scale (CRS) of at least one month after the injury. The patients were followed up for 12 months. CPTP was determined with pain persistence for at least 3 months at the level of 4 points on the CRS. Repeated MRI was performed 12 months after inclusion in the study. Changes in the knee joint according to the MRI data were quantified using the WORMS system.

Results. CPTP was detected in 45.9% of patients. According to the initial MRI parameters, the groups of patients with CPTP (n=45) and without CPTP (n=53) significantly differed in cartilage morphology (minimal changes were more often detected in patients without CPTP), the presence of osteophytes, damage to the medial collateral ligament and rupture of the medial meniscus body. Almost all patients in both groups had ligament damage and meniscus rupture (with varying degrees of severity), as well as synovitis; about a third of the examined individuals had signs of bone marrow edema. After 12 months observations between patients with and without CPTP showed a significant difference in MRI parameters such as cartilage morphology, osteophytes of the medial condyle of the femur, damage to the posterior cruciate and medial collateral ligaments, rupture of the body, anterior and posterior horns of the medial meniscus, rupture of the anterior horn of the lateral meniscus, synovitis. Thus, severe cartilage damage (≥2 by WORMS) was noted in 82.1% of patients with CPTP and 43.4% without CPTP ($p < 0.05$), synovitis in 95.6% and 24.5% ($p < 0.05$).

Conclusion. CPTP, which occurs after the knee joint injury, is associated with structural changes in the joint, which can be regarded as an early stage of PTOA.

Keywords: chronic post-traumatic pain, post-traumatic osteoarthritis, magnetic resonance imaging.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Karateev AE, Byalik AA, Nesterenko VA, Makarov SA, Kudinsky DM. **Association of post-traumatic pain and knee joint changes according to magnetic resonance imaging.** *Science and Innovations in Medicine*. 2025;10(3):248-254. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM684548

Information about authors

Andrei E. Karateev – MD, Dr. Sci. (Medicine), Head of the of the Laboratory of pathophysiology of pain and polymorphism of rheumatic diseases.
ORCID: 0000-0002-1391-0711
E-mail: aekarat@yandex.ru
***Anastasiya A. Byalik** – postgraduate student, traumatologist-orthopedist.
ORCID: 0000-0002-5256-7346
E-mail: nas36839729@yandex.ru
Vadim A. Nesterenko – MD, Cand. Sci. (Medicine), Junior researcher at the Laboratory of pathophysiology of pain and polymorphism of musculoskeletal diseases.
ORCID: 0000-0002-7179-8174
E-mail: swimguy91@mail.ru
Sergei A. Makarov – MD, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Laboratory of rheumatoid orthopedics.
ORCID: 0000-0001-8563-0631
E-mail: smakarov59@rambler.ru
Daniil M. Kudinsky – MD, Cand. Sci. (Medicine), Junior researcher at the Laboratory of instrumental diagnostics, radiologist.
ORCID: 0000-0002-1084-3920
E-mail: nas36839729@yandex.ru
Corresponding Author

Received: 16.06.2025
Accepted: 04.08.2025
Published: 13.08.2025

ВВЕДЕНИЕ

Посттравматический остеоартрит (ПТОА) – распространенное осложнение травм, проявляющееся хронической болью, персистирующим воспалением и прогрессирующим нарушением биомеханики сустава. Наиболее типичной локализацией ПТОА является коленный сустав (КС) [1, 2]. При повреждении передней крестообразной связки (ПКС) и менисков КС ПТОА развивается с частотой 20–50% через 5–15 лет после перенесенной травмы. Большое медицинское и социальное значение данной патологии определяется прежде всего молодым возрастом пациентов: при травмах, перенесенных в возрасте 20–30 лет, характерная клиника ПТОА и выраженные структурные изменения, существенно ограничивающие функциональные возможности и трудоспособность, возникают уже в возрасте 35–45 лет, то есть у наиболее активных представителей современного общества [3, 4].

Раннее выявление признаков ПТОА, когда еще отсутствуют необратимые структурные изменения сустава («дорентгенологическая стадия») и активная превентивная терапия являются принципиальным направлением совершенствования медицинской помощи пациентам, перенесшим травму КС. С этой целью проводится поиск предикторов ПТОА и выделение целевых групп пациентов, у которых были повреждения КС и проводились ортопедические операции по поводу разрывов ПКС и менисков и которые нуждаются в тщательном контроле, лечении и реабилитации [1–4].

Первым проявлением ПТОА является хроническая посттравматическая боль (ХПТБ). Она возникает вследствие сохраняющихся после травмы и/или соответствующего ортопедического вмешательства биомеханических расстройств, воспалительного процесса (захватывающего синовию, субхондральную кость, связки и энтезисы), дегенеративных изменений (неоангиогенез, спраутинг нервных волокон), дисфункции ноцицептивной системы и психоэмоциональных проблем. По сути эти же механизмы лежат и в основе развития ПТОА, что позволяет рассматривать ХПТБ не только как симптом, но и как предиктор этого заболевания [5, 6].

Принципиальное значение для оценки роли ХПТБ как фактора, указывающего на высокий риск развития ПТОА, представляет анализ корреляции болевых ощущений и структурных изменений сустава, сохраняющихся (или прогрессирующих) после перенесенной травмы. Основным методом, обеспечивающим четкую визуализацию патологии мягких тканей КС, является магнитно-резонансная томография (МРТ). Важно, что МРТ позволяет выявить изменения связок, менисков, хряща и субхондральной кости задолго до

развития типичных рентгенологических симптомов ПТОА. При этом, помимо качественной оценки патологии (есть изменения или их нет), МРТ позволяет также проводить ее количественный анализ – с помощью систем WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score), MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score), ICRS (International Cartilage Regeneration and Joint Preservation Society) и др. [7, 8].

Характерные изменения, которые выявляются при МРТ КС в посттравматическом периоде, – это разрывы (и последующие дегенеративные изменения) ПКС и менисков, а также общие воспалительные изменения ткани сустава в виде синовита и отека костного мозга (ОКМ) как проявление «контузии» кости [9, 10]. Имеются серия клинических исследований и соответствующие метаанализы, подтвердившие взаимосвязь между данной патологией, выявляемой при МРТ, и выраженностью ХПТБ. Так, наличие корреляции между изменениями, выявляемыми при МРТ, и болью при остеоартрите (ОА) изучалось в работе P. Dainese и соавт. [11]. Они провели метаанализ 37 исследований, в 17 из которых была оценена взаимосвязь клиники и наличия синовита или отека костного мозга. При проведении МРТ с контрастом в 6 работах была показана умеренная позитивная взаимосвязь между визуализационными признаками воспаления и наличием боли. В систематическом обзоре A. Ghouri и соавт. [12] оценили связь между МРТ-признаками разрыва мениска и выраженностью боли. По данным 11 исследований, при одномоментном анализе боль и повреждение мениска были взаимосвязаны.

Важно отметить, что сочетание МРТ-изменений КС и хронической боли оценивается рядом экспертов как критерий раннего ОА. В частности, оценка этих признаков была внесена в раннюю редакцию критериев F. Luyten и соавт. (редакция 2012 г.) [13].

В нашей стране работы, в которых оценивалась бы взаимосвязь между ХПТБ и изменениями КС по данным МРТ, пока не проводились.

ЦЕЛЬ

Оценить взаимосвязь между ХПТБ и структурными изменениями КС, которые определяются при проведении МРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 98 пациентов, соответствующих следующим *критериям включения*: возраст от 18 до 50 лет; травматическое повреждение КС, из-за которого пациент был вынужден обратиться за медицинской помощью; травма мягкотканных элементов КС, подтвержденная результатами МРТ; наличие умеренных или выраженных болевых ощущений в области КС (>4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10, где «0» – отсутствие боли, «10» – невыносимая боль) в течение ≥ 1 мес. от времени травмы; информированное согласие пациента.

Критериями невключения были зафиксированный (клинически и рентгенологически) перелом костных структур области КС, наличие достоверных признаков ревматического заболевания (в т.ч. диагностированного ранее ОА и фибромиалгии), серьезные нарушения функции скелетно-мышечной системы и коморбидная патология, ограничивающие возможность регулярных визитов, требуемых протоколом исследования.

Исследуемую группу в основном составили лица молодого возраста, примерно равное число лиц женского и мужского пола, с травмами ПКС, менисков или их сочетанием, с умеренной или выраженной болью в КС, почти половине из которых потребовалось ортопедическое вмешательство (**таблица 1**).

Всем участникам исследования рекомендовалось применение наколенников, регулярное выполнение физических упражнений и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) системно и/или локально (в виде мазей и гелей) при появлении боли в соответствии клиническими рекомендациями по повреждению связок коленного сустава от 2024 г. и приказу Министерства здравоохранения РФ от 29.06.2023 №331н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при повреждении мениска коленного сустава (диагностика и лечение)».

Анализ клинических проявлений выполнялся во время первого визита, затем через 3, 6 и 12 мес. Наличие ХПТБ определялось на втором визите, через 3 мес. после начала наблюдения. Критерием ХПТБ считалась умеренно выраженная или сильная боль в КС при нагрузке или в покое (>4 по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ), где «0» – отсутствие боли, «10» – невыносимая боль), которая сохранялась большую часть дней за предшествующие оценке 3 мес.

Всем пациентам была проведена МРТ на момент включения и через 12 мес. после начала исследования с полуколичественным анализом структурных изменений по системе WORMS. Оценивались интенсивность сигнала и морфология хряща по центру медиального тибиофеморального сустава и латерального тибиофеморального сустава в коронарной проекции, проксимальной части

Параметры	Значения
Пол (Ж/М, %)	47 (48,0) /51 (52,0)
Возраст, лет; M±σ	39,2 ± 14,7
Индекс массы тела, кг/м²; M±σ	27,1 ± 6,3
Повреждение структур КС по данным МРТ, %	ПКС 42,0, мениск 56,0, комбинированное повреждение ПКС + мениск 15,0, ПКС + другое повреждение (тендиниты, кисты, растяжение связок и т.д.) – 28,0
Оперативное вмешательство (пластика ПКС, шов мениска, резекция мениска, комбинированные операции), %	39,0
Боль при нагрузке; Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,5; 6,5]
Боли в покое; Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [1,0; 4,0]
Боль в ночное время; Me [25-й; 75-й перцентили]	2,0 [0,5; 3,5]
Нарушение функции; Me [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [2,0; 5,5]
KOOS общий; M±σ	48,6 ± 19,1
KOOS симптомы; M±σ	58,7 ± 22,3
KOOS боль; M±σ	57,4 ± 18,1
KOOS активность; M±σ	65,6 ± 20,4
KOOS спорт; M±σ	30,5 ± 21,7
KOOS качество жизни; M±σ	39,1 ± 19,8

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование (n=98)*

Table 1. *Clinical characteristics of patients at inclusion in the study (n=98)*

МРТ-симптом ≥1, n (%)		ХПТБ+ (n=45)	ХПТБ- (n=53)	p-значение
Морфология хряща		26,7	66,7	**0,012**
Отек костного мозга	Медиальный мыщелок БК	26,7	30,2	0,61
	Латеральный мыщелок БК	20,0	20,8	0,401
	Медиальный мыщелок ББК	22,2	13,2	0,508
	Латеральный мыщелок ББК	20,0	13,2	0,803
	Центральная часть ББК	20,0	20,8	0,597
СК	Медиальный мыщелок БК	11,1	5,7	0,521
	Латеральный мыщелок БК	4,4	10,0	0,078
	Медиальный мыщелок ББК	6,0	9,4	0,703
	Латеральный мыщелок ББК	6,0	4,9	0,814
	Центральная часть ББК	4,4	4,9	0,612
СО	Медиальный мыщелок БК	15,6	7,1	0,332
	Латеральный мыщелок БК	2,2	1,9	0,891
	Медиальный мыщелок ББК	22,2	9,4	0,081
	Латеральный мыщелок ББК	4,4	3,8	0,901
Остеофиты	Медиальный мыщелок БК	44,4	20,8	**0,042**
	Латеральный мыщелок БК	31,1	15,1	0,064
	Медиальный мыщелок ББК	37,8	20,8	0,061
	Латеральный мыщелок ББК	35,6	13,2	**0,041**
Повреждение связок	Передняя крестообразная	82,2	86,8	0,533
	Задняя крестообразная	37,8	24,5	0,469
	Медиальная коллатеральная	24,4	9,4	**0,048**
	Латеральная коллатеральная	8,9	1,8	0,112
Разрыв мениска (≥2)	Тело медиального	75,6	49,1	**0,008**
	Передний рог медиального	48,9	37,8	0,549
	Задний рог медиального	75,6	56,7	0,063
	Тело латерального	44,4	32,0	0,382
	Передний рог латерального	44,4	28,3	0,204
	Задний рог латерального	44,4	28,3	0,311
Синовит		97,8	88,7	0,204
Остеонекроз		4,4	1,8	0,611

Таблица 2. *Сравнение структурных изменений коленного сустава у пациентов с хронической посттравматической болью и без нее (данные МРТ в начале исследования)*

Table 2. *Comparison of structural changes in the knee joint in patients with and without CPTP (MRI data at the beginning of the study)*

пателлофеморального сустава в боковой проекции (0 = норма, 1 = истончение хряща, без дефектов, 2 = один частичный дефект, не на всю глубину, 3 = несколько частичных дефектов, 4 = дефект на всю глубину <50% протяженности хряща, 5 = дефект на всю глубину >50%); ОКМ в медиальном и латеральном мыщелке бедренной кости (БК), медиальном и латеральном мыщелке большеберцовой кости (ББК), центральной части ББК (0 = нет, 1 = < 25% площади региона, 2 = 25–50%, 3 > 50%); субхондральные кисты в медиальном и латеральном мыщелке БК, медиальном и латеральном мыщелке ББК (0 = нет, 1 = < 25% площади региона, 2 = 25–50%, 3 = > 50%); субхондральный отек в медиальном и латеральном мыщелке БК, медиальном и латеральном мыщелке ББК (0 = нет, 1 = слабовыраженный, 2 = выраженный); остеофиты медиального и латерального мыщелка БК, медиального и латерального мыщелка ББК (0 = нет, 1 = мелкие, 2 = умеренные, 3 = крупные); повреждение передней крестообразной связки, задней крестообразной связки, медиальной коллатеральной связки, латеральной коллатеральной связки (0 = интактная, 1 = поврежденная); разрыв тела медиального мениска, переднего рога медиального мениска, заднего рога медиального мениска, тела латерального мениска, переднего рога латерального мениска, заднего рога латерального мениска (0 = интактный, 1 = маленький радиальный или клювовидный разрыв, 2 = разрыв без смещения, 3 = разрыв со смещением или частичная резекция, 4 = полная деструкция); синовит (0 = нет, 1 = есть); остеонекроз (0 = нет, 1 = есть).

Было проведено сравнение частоты и выраженности МРТ-изменений (исходно и через 12 мес.) между группами пациентов, у которых отмечалось появление ХПТБ и у которых ХПТБ не было.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с применением компьютерной программы IBM SPSS Statistics 23. Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. Количественные переменные были описаны как средние значения с соответствующим стандартным отклонением (M±σ), в случае отсутствия нормального распределения в группах – в виде медианы с интерквартильным интервалом – Me [25-й; 75-й перцентили] и проверялись с помощью метода Шапиро – Уилка. Качественные переменные были представлены как абсолютные значения и их относительные частоты (%). При оценке полученных результатов применялись следующие методы статистического анализа: $\chi 2$-критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента, при попарном сравнении количественных значений применялся тест Уилкоксона ($\chi 2$) для связанных выборок. Различия принимались как статистически значимые при достигнутом уровне $p<0,05$.

Исследование проводилось с соблюдением положений Хельсинкской декларации прав человека. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в настоящей работе. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ имени В.А. Насоновой, протокол заседания №23 от 23.11.2022 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ХПТБ – сохранение болевых ощущений на уровне ≥4 по ЧРШ в течение 3 мес. наблюдения – была диагностирована у 45 из 98 пациентов (45,9%). У пациентов с ХПТБ в сравнении с пациентами без ХПТБ к третьему месяцу наблюдения была достоверно выше интенсивность боли при движении, в покое и ночью, а также нарушение функции (оценка по ЧРШ): 5,138 ± 1,512 и 1,771 ± 0,901 ($p<0,000$); 2,27 ± 0,691 и 0,803 ± 0,453 ($p<0,001$); 2,00 ± 1,766 и 0,405 ± 0,342 ($p<0,000$); 4,208 ± 1,356 и 1,898 ± 1,627 ($p<0,0302$). Аналогично на третьем месяце наблюдения было выявлено статистически значимое различие между группами пациентов с и без ХПТБ по всем значениям

Примечания. Цифры в скобках – градация изменений по WORMS; для всех указанных параметров p <0,05.

***Рисунок 1.** Достоверное отличие ряда структурных изменений коленного сустава у пациентов с хронической посттравматической болью и без нее (данные МРТ через 12 мес.).*

***Figure 1.** Significant difference in some of structural changes in the knee joint in patients with and without CPTP (MRI data after 12 months).*

KOOS: среднее значение KOOS общий составило 58,4 ± 22,1 и 75,7 ± 23,4 (p=0,012); KOOS симптомы 58,1 ± 25,5 и 78,3 ± 29,2 (p<0,018); KOOS боль 54,6 ± 19,7 и 78,5 ± 28,4 (p<0,02); KOOS активность 57,8 ± 18,6 и 80,3 ± 30,3 (p<0,004), KOOS спорт 51,9 ± 23,2 и 77,8 ± 20,4 (p<0,009), KOOS качество жизни 46,3 ± 16,8 и 67,2 ± 21,1 (p<0,025).

По исходным параметрам МРТ группа пациентов с ХПТБ (n=45) и без ХПТБ (n=53) статистически значимо различались по морфологии хряща (минимальные изменения чаще выявлялись у группы без ХПТБ), наличию остеофитов медиального мыщелка БК и латерального мыщелка ББК, повреждению медиальной коллатеральной связки и разрыву тела медиального мениска. Практически у всех пациентов в обеих группах отмечались наличие повреждения связок КС (наиболее часто ПКС) и разрыва того или иного мениска (с разной степенью выраженности), а также синовита; около трети обследованных лиц имели признаки ОКМ (**таблица 2**).

Через 12 мес. наблюдения различия в МРТ-картине между группами ХПТБ+ и ХПТБ- стали еще более заметными. Так, была зафиксирована статистически значимая разница по таким параметрам, как морфология хряща, остеофиты медиального мыщелка БК, повреждение задней крестообразной и медиальной коллатеральной связок, разрыв тела, переднего и заднего рога медиального мениска, разрыв переднего рога латерального мениска, наличие синовита (**рисунок 1**).

Нужно отметить, что если исходно изменения структуры хряща были более выражены в группе пациентов без ХПТБ (за счет минимальных изменений, градация «1»), то к 12 мес. ситуация изменилась: разрушение хряща чаще и в более тяжелой форме отмечалось в группе пациентов с ХПТБ (**рисунок 2**).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным данным, исходно пациенты с ХПТБ в сравнении с пациентами без ХПТБ имели статистически значимое отличие лишь по отдельным МРТ-признакам, отражающим посттравматические изменения КС. У пациентов с ХПТБ чаще определялись остеофиты медиального мыщелка БК и латерального мыщелка ББК, а также повреждение медиальной коллатеральной связки и разрыв тела медиального мениска. При этом изменения хряща (минимально выраженные) чаще выявлялись у лиц, не имевших ХПТБ.

Однако через 12 мес. МРТ-картина существенно поменялась. Так, число больных с изменениями связок и особенно менисков КС среди пациентов с ХПТБ значительно превысило число лиц с аналогичной патологией в группе пациентов без ХПТБ. Особенно значимое отличие отмечалось по частоте выявления синовита и динамике

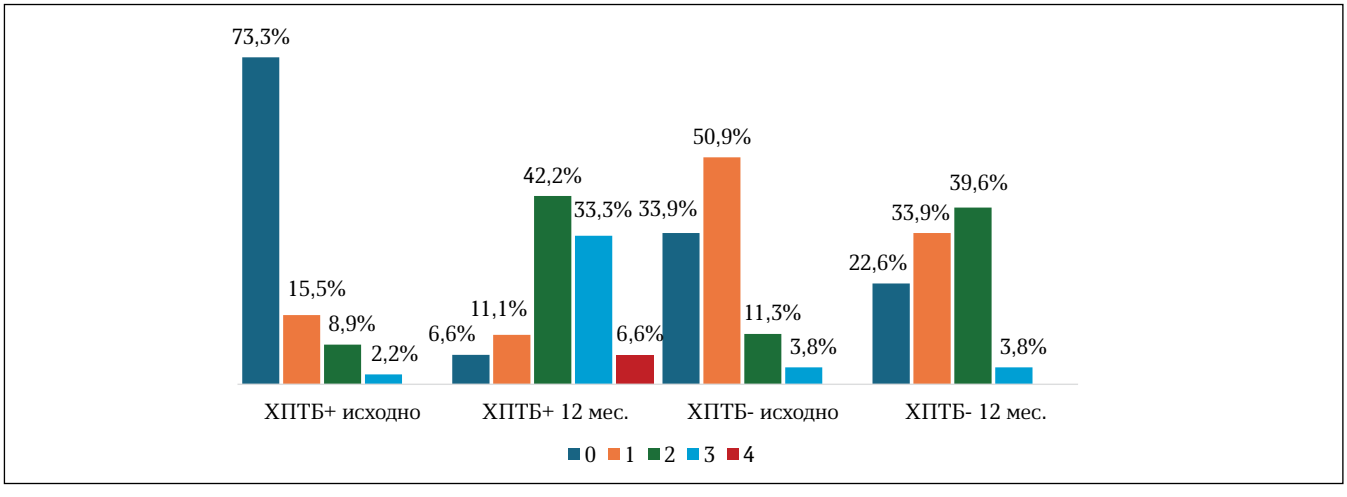


***Рисунок 2.** Динамика изменений суставного хряща в группах ХПТБ+ и ХПТБ- (данные МРТ через 12 мес.).*

***Figure 2.** Dynamics of changes in articular cartilage in the CPTP+ and CPTP- groups (MRI data after 12 months).*

состояния суставного хряща. Если исходно у пациентов с ХПТБ повреждение хряща было зафиксировано лишь у 26,7%, то через 12 мес. – у 93,4%, причем у большинства (82,1%) обследованных отмечалось выраженное поражение (≥2 по WORMS). У пациентов без ХПТБ аналогичные изменения были отмечены лишь у 43,4%.

Полученные результаты позволяют говорить о наличии четкой взаимосвязи между ХПТБ и структурными изменениями КС. Наши данные соответствуют результатам, полученным зарубежными коллегами. Так, в работе K. van Oudenaarde и соавт. [14] было проведено сопоставление клиники и МРТ-картины у 174 пациентов, перенесших травму КС (период наблюдения до 6 мес.). Изменения на МРТ – преимущественно травма ПКС и менисков – были выявлены у 39%. При этом отмечалась достоверная связь между наличием изменений на МРТ, выраженностью и продолжительностью симптомов. Корреляция между посттравматическими изменениями по данным МРТ и клиническими проявлениями поражения КС была продемонстрирована в работах O. Babalola и соавт. [15] и J.Wasser и соавт. [16].

Взаимосвязь МРТ-картины с симптомами ОА показана в серии клинических работ. Так, по данным D. Felson и соавт. [17], оценивших прогрессирование ОА у 110 пациентов, боль в КС достоверно чаще отмечалась при выявлении ОКМ с с применением МРТ: для градации ≥2 по WORMS отношение шансов (ОШ) составило 3,2 (95% ДИ 1,5–6,8, p<0,002). Исследование C. Hill и соавт. [18], в котором приняло участие 270 больных ОА, показало корреляцию между выраженностью МРТ-признаков синовита и болью: r = 0,21, p<0,0003. По данным исследования MOST, латеральные остеофиты пателло-феморального сустава, синовит всего КС и инфрапателлярный синовит коррелировали с наличием боли в передней части КС: ОШ 5,0 (95% ДИ 1,7-14,6]); 4,7 (95% ДИ 1,3-16,2), 2,8 (95% ДИ 1,0-7,8) [19]. Более того, наблюдение 1185 пациентов в исследовании MOST показало, что МРТ-признаки поражения хряща (≥2) и остеофитов (≥2), при наличии признаков ОКМ или синовита (≥1) имеют высокую чувствительность и специфичность (более 90%) для определения как симптоматического, так и рентгенологического прогрессирования ОА [20]. По данным исследовательской программы «Инициатива Остеоартрит», МРТ-признаки повреждения мениска у пациентов с ОА коррелируют с наличием суставной боли (ОШ = 2,82, 95% ДИ 1,79-4,43) [21]. В работе Z. Zhao и соавт. [22], которые использовали метод компьютерного анализа (всего 421 пораженный КС), была показана корреляция между болью и такими МРТ-признаками, как ОКМ и деструкция суставного хряща.

Корреляция между симптомами и структурными изменениями КС подтверждает значение ХПТБ как предиктора развития ПТОА. Очевидно, что сохранение и прогрессирование МРТ-изменений в группе пациентов с ХПТБ может рассматриваться как проявление ранней стадии этого заболевания. Особое значение здесь имеет нарастание изменений суставного хряща. Этот МРТ-показатель представляется важным в плане развития раннего ОА даже при отсутствии выраженной суставной боли. Деструкция хряща имеет еще большее прогностическое значение, если сохраняются и прогрессируют симптомы, указывающие на поражение КС [23].

Следует отметить, что персистенция симптомов, оцениваемых с помощью стандартного опросника KOOS, относится к основным классификационным критериям раннего ОА, сформулированным исследовательской группой F. Luyten и соавт. (модификация 2018 г.: оценка по двум шкалам KOOS ≤ 85 и наличие болезненности, нарушения функции или крепитации КС) [24]. Недавно были опубликованы две работы, оценивающие исход травмы ПКС, в которых изменения через 1 и 3 года рассматривались в соответствии с модифицированными критериями Luyten. В исследовании A. Cronström и соавт. [25] приняли участие 106 пациентов, перенесших травму ПКС и хирургическую пластику связки. Через 1 год и 3 года число лиц, соответствующих критериям Luyten для раннего ОА, составило 82% и 78%. В исследовании M. Harkey и соавт. [26] оценивалось состояние 82 пациентов (возраст от 13 до 35 лет), перенесших травму и последующую пластику ПКС. Соответствие критериям Luyten для раннего ОА при визитах через 6 и 12 мес. было отмечено у 22% пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие ХПТБ после травмы КС связано с более высокими темпами прогрессирования структурных изменений пораженного сустава. Персистенция умеренно выраженной или выраженной боли в КС на протяжении более 3 мес. после травмы может рассматриваться как важный предиктор развития ранних стадий ПТОА.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Этическая экспертиза. Настоящая работа проводилась с соблюдением прав человека, определенных Хельсинкским соглашением. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой» (протокол № 8 от 25.10.2022).	***Ethical review.*** This work was carried out in compliance with human rights defined by the Helsinki Accords. All patients gave informed consent to participate in the study. The study was approved by the Ethics Committee of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Protocol No. 8 dated 10/25/2022).
Источник финансирования. Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме FURS-2022-0009 (номер государственного задания 1021062512064-0).	***Study funding.*** The work was carried out using budgetary funding for the implementation of the state assignment on topic FURS-2022-0009 (state assignment number 1021062512064-0).
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. А.А. Бялик – сбор базы данных, написание текста статьи. С.А. Макаров – отбор пациентов. А.Е. Каратеев – идея исследования, редактирование статьи. В.А. Нестеренко, Д.М. Кудинский – статистическая обработка результатов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Byalik A.A.: collection of database, writing of the text of article. Makarov S.A.: patient selection. Karateev A.E.: idea of the study, editing of the article. Nesterenko V.A., Kudinsky D.M.: statistical processing of results. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zubavlenko RA, Ulyanov VYu, Belova SV. Pathogenic peculiarities of post-traumatic knee osteoarthrosis: analysis of diagnostic and therapeutic strategies (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):50-54. [Зубавленко Р.А., Ульянов В.Ю., Белова С.В. Патогенетические особенности посттравматического остеоартроза коленных суставов: анализ диагностических и терапевтических стратегий (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):50-54]. URL: https://ssmj.ru/system/files/archive/2020/2020_01_050-054.pdf

2. Fogarty AE, Chiang MC, Douglas S, et al. Posttraumatic osteoarthritis after athletic knee injury: A narrative review of diagnostic imaging strategies. *PM&R*. 2025;17(1):96-106. DOI: 10.1002/pmrj.13217

3. Whittaker JL, Losciale JM, Juhl CB, et al. Risk factors for knee osteoarthritis after traumatic knee injury: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies for the OPTIKNEE Consensus. *Br J Sports Med*. 2022;56(24):1406-1421. DOI: 10.1136/bjsports-2022-105496

4. Gupta S, Sadczuk D, Riddoch FI, et al. Pre-existing knee osteoarthritis and severe joint depression are associated with the need for total knee arthroplasty after tibial plateau fracture in patients aged over 60 years. *Bone Joint J*. 2024;106-B(1):28-37. DOI: 10.1302/0301-620X.106B1.BJJ-2023-0172.R2

5. Andersen TE, Ravn SL. Chronic pain and comorbid posttraumatic stress disorder: Potential mechanisms, conceptualizations, and interventions. *Curr Opin Psychol*. 2025;62:101990. DOI: 10.1016/j.copsyc.2025.101990

6. Ashoorion V, Sadeghirad B, Wang L, et al. Predictors of Persistent Post-Surgical Pain Following Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Med*. 2023;24(4):369-381. DOI: 10.1093/pm/pnac154

7. Kijowski R, Roemer F, Englund M, et al. Imaging following acute knee trauma. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(10):1429-43. DOI: 10.1016/j.joca.2014.06.024

8. Mahmoudian A, Lohmander LS, Mobasheri A, et al. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee - time for action. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):621-632. DOI: 10.1038/s41584-021-00673-4

9. Villari E, Digennaro V, Panciera A, et al. Bone marrow edema of the knee: a narrative review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2024;144(5):2305-2316. DOI: 10.1007/s00402-024-05332-3

10. Fogarty AE, Chiang MC, Douglas S, et al. Posttraumatic osteoarthritis after athletic knee injury: A narrative review of diagnostic imaging strategies. *PM&R*. 2025;17(1):96-106. DOI: 10.1002/pmrj.13217

11. Dainese P, Wyngaert KV, De Mits S, et al. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(4):516-534. DOI: 10.1016/j.joca.2021.12.003

12. Ghouri A, Muzumdar S, Barr AJ, et al. The relationship between meniscal pathologies, cartilage loss, joint replacement and pain in knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(10):1287-1327. DOI: 10.1016/j.joca.2022.08.002

13. Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(3):401-6. DOI: 10.1007/s00167-011-1743-2

14. van Oudenaarde K, Swart NM, Bloem J, et al. Post-traumatic knee MRI findings and associations with patient, trauma, and clinical characteristics: a subgroup analysis in primary care in the Netherlands. *Br J Gen Pract*. 2017;67(665):e851-e858. DOI: 10.3399/bjgp17X693653

15. Babalola OR, Itakpe SE, Afolayan TH, et al. Predictive Value of Clinical and Magnetic Resonance Image Findings in the Diagnosis of Meniscal and Anterior Cruciate Ligament Injuries. *West Afr J Med*. 2021;38(1):15-18. PMID: 33463701

16. Wasser JG, Hendershot BD, Acasio JC, et al. A Comprehensive, Multidisciplinary Assessment for Knee Osteoarthritis Following Traumatic Unilateral Lower Limb Loss in Service Members. *Mil Med*. 2024;189(3-4):581-591. DOI: 10.1093/milmed/usac203

17. Felson DT, Niu J, Guermazi A, et al. Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheumatol*. 2007;56(9):2986-92. DOI: 10.1002/art.22851

18. Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(12):1599-603. DOI: 10.1136/ard.2006.067470

19. Macri EM, Neogi T, Jarraya M, et al. Magnetic Resonance Imaging-Defined Osteoarthritis Features and Anterior Knee Pain in Individuals With, or at Risk for, Knee Osteoarthritis: A Multicenter Study on Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(9):1533-1540. DOI: 10.1002/acr.24604

20. Liew JW, Rabasa G, LaValley M, Collins J, Stefanik J, et al. Development of a Magnetic Resonance Imaging-Based Definition of Knee Osteoarthritis: Data From the Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(7):1132-1138. DOI: 10.1002/art.42454

21. Antony B, Driban JB, Price LL, et al. The relationship between meniscal pathology and osteoarthritis depends on the type of meniscal damage visible on magnetic resonance images: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(1):76-84. DOI: 10.1016/j.joca.2016.08.004

22. Zhao Z, Zhao M, Yang T, et al. Identifying significant structural factors associated with knee pain severity in patients with osteoarthritis using machine learning. *Sci Rep*. 2024;14(1):14705. DOI: 10.1038/s41598-024-65613-0

23. Pius AK, Beynnon BD, Fiorentino N, Gardner-Morse M, Vacek PM, et al. Articular cartilage thickness changes differ between males and females 4 years following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Res*. 2022;40(1):65-73. DOI: 10.1002/jor.25142

24. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):457-463. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006

25. Cronström A, Risberg MA, Englund M, et al. Symptoms indicative of early knee osteoarthritis after ACL reconstruction: descriptive analysis of the SHIELD cohort. *Osteoarthr Cartil Open*. 2025;7(1):100576. DOI: 10.1016/j.ocarto.2025.100576

26. Harkey MS, Driban JB, Baez SE, et al. Persistent Early Knee Osteoarthritis Symptoms From 6 to 12 Months After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Athl Train*. 2024;59(9):891-897. DOI: 10.4085/1062-6050-0470.23

Редакционная статья | Editorial
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM689011

This work is licensed under CC BY 4.0
© Authors, 2025

Научно-педагогическая школа профессора А.А. Лебедева (к 95-летию со дня рождения)

А.В. Дубищев, Е.Н. Зайцева, Е.В. Авдеева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Российская Федерация)

Аннотация

28 августа 2025 года исполнилось 95 лет со дня рождения Алексея Александровича Лебедева, основоположника Самарской научно-педагогической школы фармакологов, имеющей общероссийское и международное признание по направлению «Фармакология почек и водно-солевого обмена». В статье представлены основные этапы биографии А.А. Лебедева. Проведен анализ его влияния на развитие фармакологии, подготовку научно-педагогических кадров в области фармакологии, клинической фармакологии и клинической медицины в Российской Федерации.

Ключевые слова: экспериментальная и клиническая фармакология; лекарственные средства; преподавание фармакологии; научные исследования.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:
Дубищев А.В., Зайцева Е.Н., Авдеева Е.В. **Научно-педагогическая школа профессора А.А. Лебедева (к 95-летию со дня рождения).** *Наука и инновации в медицине.* 2025;10(3):255-258. DOI: https://doi.org/10.35693/SIM689011

Сведения об авторах
Дубищев А.В. – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева.
ORCID: 0000-0002-4430-6672
E-mail: a.v.dubischev@samsmu.ru
Зайцева Е.Н. – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева.
ORCID: 0000-0001-5689-2077
E-mail: e.n.zaitceva@samsmu.ru
***Авдеева Елена Владимировна** – д-р фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева.
ORCID: 0000-0003-3425-7157
E-mail: e.v.avdeeva@samsmu.ru
Автор для переписки

Список сокращений
ОЦК – объем циркулирующей крови.

Получено: 01.08.2025
Одобрено: 13.08.2025
Опубликовано: 15.08.2025

Scientific and pedagogical school of Professor A.A. Lebedev (commemorating the 95th anniversary of his birth)

Aleksei V. Dubishchev, Elena N. Zaitceva, Elena V. Avdeeva

Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Abstract

August 28, 2025 marks the 95th anniversary of the birth of Aleksei A. Lebedev, the founder of the Samara Scientific and Pedagogical School of Pharmacologists, which has all-Russian and international recognition in the field of “Pharmacology of the Kidneys and Water-Salt Metabolism”.

The milestones of A. A. Lebedev’s biography are presented. His influence on the development of pharmacology, training of scientific and pedagogical personnel in the field of pharmacology, clinical pharmacology and clinical medicine in Russia is analyzed.

Keywords: experimental and clinical pharmacology; drugs; teaching pharmacology; scientific research.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation
Dubishchev AV, Zaitceva EN, Avdeeva EV. **Scientific and pedagogical school of Professor A.A. Lebedev (commemorating the 95th anniversary of his birth).** *Science and Innovations in Medicine.* 2025;10(3):255-258.
DOI: https://doi.org/10.35693/SIM689011

Information about authors
Aleksei V. Dubishchev – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Professor of the Department of Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor A.A. Lebedev.
ORCID: 0000-0002-4430-6672
E-mail: a.v.dubischev@samsmu.ru
Elena N. Zaitceva – MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor A.A. Lebedev.
ORCID: 0000-0001-5689-2077
E-mail: e.n.zaitceva@samsmu.ru
***Elena V. Avdeeva** – MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology named after Honored Scientist of the Russian Federation Professor A.A. Lebedev.
ORCID: 0000-0003-3425-7157
E-mail: e.v.avdeeva@samsmu.ru
Corresponding Author

Received: 01.08.2025
Accepted: 13.08.2025
Published: 15.08.2025

Алексей Александрович ЛЕБЕДЕВ (28.08.1930 – 09.03.2008)

НЕМНОГО ИСТОРИИ

Алексей Александрович Лебедев, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, почетный профессор Ивановской государственной медицинской академии и Самарского государственного медицинского университета, родился 28 августа 1930 года в городе Суздале Владимирской области в семье врачей. После переезда в город Иваново Алексей Александрович, следуя семейным традициям, поступил учиться в Ивановский государственный медицинский институт, который окончил с отличием в 1953 году.

Выбор научного направления произошел на третьем курсе, когда Алексей Александрович стал заниматься в студенческом научном кружке на кафедре фармакологии. Интерес к фармакологической науке он сохранил до конца своей творческой деятельности. Огромное влияние на становление Алексея Александровича как ученого оказал его научный руководитель – профессор Георгий Михайлович Шпуга, который еще в 1937 году разработал методику аутотрансплантации почки на шейные сосуды. Суть методики заключается в том, что сонная артерия соединяется с почечной артерией, а югулярная вена сшивается с почечной. Было установлено, что пересаженная на шею почка работала на 30–40% хуже по сравнению с интактной почкой, что предположительно связано с деиннервацией, возникающей при пересадке органа. Идея, возникшая у профессора Г.М. Шпуга, о необходимости реиннервировать пересаженную почку для улучшения ее функции и трофики впоследствии легла в основу докторской диссертации А.А. Лебедева.

Была высказана оригинальная идея о восстановлении иннервации во время операции путем сшивания центрального конца блуждающего нерва с периферическими концами перерезанных при пересадке почечных нервов. Алексей Александрович, будучи блестящим экспериментатором, доказал, что после сшивания нервов восстанавливаются как афферентная, так и эфферентная иннервация почек. Реиннервация была подтверждена и в работах его учеников: длительное наблюдение за экспериментальными животными показало постепенное выравнивание функции интактной и аутотрансплантированной почек. Так, благодаря работам Алексея Александровича и его учеников был решен один из спорных вопросов в физиологии органа – о роли почечных нервов в физиологии почки.

НАУЧНАЯ ШКОЛА А.А. ЛЕБЕДЕВА

В 1964 году А.А. Лебедев избирается на должность заведующего кафедрой фармакологии Куйбышевского медицинского института имени Д.И. Ульянова (в настоящее время Самарский государственный медицинский университет). В этой должности он проработал 36 лет. Под его руководством широко развернулись исследования по физиологии почек и водно-солевому обмену. Одно из стратегических направлений, которое предстояло развить и обосновать, – существование теснейшей связи между функцией почки и системой кровообращения. Уже в те годы было установлено, что почки, осуществляя экскреторную функцию, выполняют не менее важную гомеостатическую роль, поддерживая адекватность кровообращения. Это означало, что видимое выделение из организма солей, воды, метаболитов дополняется не менее важной невидимой функцией задержки в организме электролитов и жидкости, что и обеспечивает поддержание в организме гомеостаза: объема циркулирующей крови, ее состава, артериального давления и других параметров. При изучении активности ацетилхолина, нитроглицерина, бензогексония, гигрония было установлено снижение периферического сопротивления сосудов. Несмотря на разную химическую структуру и механизм действия веществ, они вызывают однонаправленную реакцию задержки в организме натрия и воды за счет повышения реабсорбции этих компонентов в канальцах почек. При этом увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК). Установлено, что под действием эфедрина, адреналина, норадреналина, окклюзии общих сонных артерий повышается периферическое сопротивление сосудов,

увеличивается экскреция натрия, калия, воды. И это сопровождается уменьшением ОЦК.

При манипуляциях с ОЦК также продемонстрирована гомеостатическая функция почек: уменьшение объема, вызванного кровопусканием, вызывает антисалуретический и антидиуретический эффект; увеличение ОЦК дает противоположную почечную реакцию. В результате указанных исследований была сформулирована теория соответствия ОЦК емкости сосудистого русла как фактора регуляции гомеостатической функции почек. В дальнейшем изучались отдельные почечные и внепочечные механизмы, участвующие в этих реакциях, как под действием фармакологических средств, так и при патологических состояниях: роль почечных нервов, симпатоадреналовой, ренин-ангиотензиновой систем. Во всех этих случаях экскреция натрия и воды больше коррелирует с уровнем периферического сопротивления сосудов, чем с уровнем артериального давления. Гомеостатические реакции почек резко изменяются при гипертонической болезни, при инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, а также из-за вмешательства в этот процесс патогенетических факторов.

Анализируя гомеостатические реакции почек, направленные на поддержание адекватности кровообращения, профессор Лебедев понимал, что без глубокого изучения функции нефронов нельзя понять тонкие механизмы почечной экскреции. Необходимо было изучить канальцевую реабсорбцию главного иона внутренней среды – натрия, определяющего ее осмолярность, щелочной резерв, объем внутрисосудистой и внеклеточной жидкости. Исследования в этом направлении приняли масштабный характер. Пришлось по-новому представить транспорт натрия и хлора в нефроне. Существующая на момент начала работ модель переноса натрия из просвета в интерстиций предполагала движение иона через люменальную мембрану нефроцитов пассивно через натриевые каналы по градиенту концентрации, а через базолатеральную мембрану натрий, как считалось, переносится против электрохимического градиента за счет активно транспортирующего механизма. Хлор следует за ионом натрия, создает онкотический градиент в базальном лабиринте, обусловливает ток жидкости по внеклеточным путям из просвета канальца в интерстиций. Таким образом осуществляется клеточная реабсорбция воды вследствие первичной реабсорбции натрия.

Алексей Александрович выдвинул предположение о том, что транспорт ионов может осуществляться не только трансцеллюлярно, но и путем переноса по межклеточным промежуткам. Возникла теория воротных зарядов стенки нефрона, которая объясняла и доказывала возможность трансцеллюлярного транспорта. В экспериментах на биомембранах, осуществляющих перенос натрия от внутренней поверхности к внешней (стенка мочевого пузыря лягушки), была многократно показана возможность переноса по межклеточным промежуткам сахарозы, ионов йодида, хлорида, лития, флуоресцеина. В дальнейшем было установлено, что катионы всегда переносятся в большем количестве от слизистой оболочки к серозной оболочке, а анионы – в обратном направлении. Объяснение этому дала гипотеза зарядов, создающих асимметрию потоков. Было сделано предположение, что в нефроне при входе в межклеточные промежутки на люменальной стороне имеются отрицательные заряды, способствующие продвижению катионов и препятствующие транспорту анионов, а на базолатеральной поверхности в области межклеточных промежутков – положительные заряды, обеспечивающие противоположное явление. Указанный механизм способствует генерации потенциала через стенку нефрона.

Теория воротных зарядов межклеточных соединений оказалась весьма плодотворной для трактовки механизма действия некоторых диуретиков. Такие диуретики, как этакриновая кислота, осмотические диуретики, ртутные диуретики расширяют ворота межклеточных соединений, при этом воротные заряды теряют свою роль, и селективность потоков ионов снижается.

Вопрос о локализации и канальцевом эффекте мочегонных средств представлен во многих диссертационных работах, выполненных под руководством профессора. На этом пути возникали большие методические трудности. Нефрон – основная структурная единица почек – имеет микроскопические размеры и не доступен для прямого изучения, поэтому использовались модельные опыты на эпителиальных образованиях, осуществляющих направленный перенос натрия. Таковыми являлись кожа и стенка мочевого пузыря лягушки, стенка толстого кишечника млекопитающих.

В ранних работах, проводимых в лаборатории А.А. Лебедева в 70-е годы, было показано, что ингибиторы обменных процессов, например, строфантин, однозначно блокировали активный транспорт натрия через биологические мембраны, а некоторые диуретики – меркузал, новурит, гипотиазид – вызывали выраженное увеличение проницаемости клеточных мембран. Воздействие новурита было подтверждено в опытах с микропункционным исследованием нефрона крысы, а также в экспериментах с применением радиоактивного изотопа Na24. Полученные данные продемонстрировали возможность диуретиков влиять на шунтирующие потоки натрия в нефроне, осуществляемые, вероятно, по межклеточным промежуткам. Это предположение в дальнейшем многократно подтверждалось в экспериментах.

Сомнения полностью исчезли, когда микропункционными опытами на нефронах крысы с применением маркера межклеточной проницаемости флуоресцеина было показано, что новурит и маннитол резко изменяют, а фуросемид не влияет на парацеллюлярный транспорт. Расширение межклеточных промежутков увеличивает шунтирующий поток натрия из интерстиция в просвет нефрона, что нивелирует активный транспорт и приводит к возрастанию натрийуреза. Что касается фуросемида, то он не влияет на межклеточный транспорт ионов, эффект его обусловлен связыванием с одним из ферментов почечного эпителия и вторичным влиянием на Na+-2Cl--K+ котранспортер люменальной мембраны восходящего колена петли Генле. На основании полученных данных А.А. Лебедевым предложена оригинальная классификация диуретиков, основанная на механизме их действия.

Поиск новых соединений, обладающих диуретическим действием, находился и находится в фокусе внимания кафедры фармакологии. По данному актуальному направлению были налажены контакты с химиками и города Куйбышева (ныне – Самара), и других регионов. На кафедре фармацевтической химии Куйбышевского медицинского института на основе этакриновой кислоты и буметанида был синтезирован ряд соединений, обладающих выраженным диуретическим действием. Эти работы имели большое значение в теоретическом плане, так как открывали пути синтеза новых биологически активных соединений.

В конце 80-х годов кафедра фармакологии Куйбышевского медицинского института становится базой для изучения диуретических средств. Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический институт (г. Москва) получил государственный заказ на создание отечественных диуретиков – были ресинтезированы фуросемид, гипотиазид, триамтерен, спиронолактон, а кафедра проводила сравнительную оценку их диуретических свойств. Анализ показал, что протективное действие препаратов не связано с их структурой (они относятся к разным химическим классам), а определялось самим диуретическим эффектом. Ученые пришли к выводу, что в основе профилактического действия препаратов лежит гемодинамический эффект, развивающийся на уровне нефрона. Так, фуросемид увеличивает просвет проксимальных и дистальных канальцев, уменьшает набухание и повреждение нефроцитов, увеличивает канальцевый ток жидкости, повышает гидростатическое давление в просвете – все это дает возможность канальцам противостоять ишемическому стрессу. Аналогичный эффект фуросемида был подтвержден в опытах с острой геморрагической гипотензией, токсической нефропатией. Было показано, что отечественный гипотиазид и фуросемид не отличаются от импортных аналогов. После этого в стране наладили выпуск отечественного фуросемида.

Методика микропункций нефрона, биологического моделирования транспорта натрия, методы флуоресцентного анализа одиночного нефрона позволили разработать классификацию диуретиков, которая описана в статье «Мочегонные средства» в Большой медицинской энциклопедии.

А.А. Лебедев является соавтором 16 патентов и авторских свидетельств о биологически активных веществах, в том числе о веществах, обладающих диуретическим действием. Им написано 240 научных работ, в числе которых 4 монографии.

ПОДГОТОВКА НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ КАДРОВ

Большое внимание А.А. Лебедев уделял подготовке научных и педагогических кадров, был инициатором и стоял у истоков создания фармацевтического факультета Куйбышевского медицинского института. Под руководством Алексея Александровича подготовлено 11 докторов наук и 28 кандидатов наук. За время работы в Самаре им создана научная школа фармакологов, имеющая единую научную тематику «Фармакология почек и водно-солевого обмена» и вплоть до настоящего времени влияющая на развитие этого направления в стране. В 1964 году А.А. Лебедев организовал Областное научное общество фармакологов, работой которого в качестве председателя руководил многие годы. Он также был членом правления Всероссийского общества фармакологов, членом редакционного совета журнала «Экспериментальная и клиническая фармакология». В Научном совете по фармакологии и фармации А.А. Лебедев возглавлял направление «Фармакология почек». Много сил и энергии Алексей Александрович отдал работе с молодежью – 35 лет он являлся бессменным научным руководителем Студенческого научного общества СамГМУ. Под руководством профессора А.А. Лебедева проведено 5 Всесоюзных конференций по фармакологии почек и водно-солевого обмена и I Всесоюзный симпозиум. За плодотворную научную и педагогическую деятельность, подготовку научных кадров А.А. Лебедев награжден орденом «Дружбы народов», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, знаками «Отличник здравоохранения», «За отличные успехи в работе», медалью «Ветеран труда». Кембриджский международный библиографический центр присудил ему премию за выдающийся вклад в науку. Ученым советом института фармакологии АМН СССР в 1978 году за заслуги в развитии советской фармакологии Алексей Александрович Лебедев награжден медалью основоположника отечественной фармакологии Николая Павловича Кравкова.

А.А. Лебедев был почетным профессором Самарского государственного медицинского университета, Ивановской государственной медицинской академии. А.А. Лебедев был избран академиком Международной академии наук Евразии. В 1999 году американский биографический институт по рекомендации академика Д.А. Харкевича включил имя А.А. Лебедева в Международный указатель выдающихся людей.

Алексей Александрович скончался 9 марта 2008 году на 78-м году жизни. Светлая память об Алексее Александровиче хранится в наших сердцах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С 2008 года по решению ректората кафедра фармакологии СамГМУ носит имя заслуженного деятеля науки РФ, профессора А.А. Лебедева. Сотрудники кафедры фармакологии – ученики профессора А.А. Лебедева – продолжают разрабатывать научные направления, заложенные Алексеем Александровичем, и развивают новые, вдохновленные смелостью и масштабом мысли выдающегося ученого. Вклад А.А. Лебедева в отечественную медицину составляет крепкий фундамент продолжающихся исследований как в области фармакологии почек, так и по ряду смежных направлений экспериментальной фармакологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подготовлена по просьбе редакции журнала, была рассмотрена во внеочередном порядке без участия внешних рецензентов.	***Provenance and peer review.*** This paper was commissioned by the journal's Editorial Board and underwent prioritized internal peer review.
Источник финансирования. Работа выполнена без привлечения финансирования.	***Study funding.*** The study was without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	***Conflict of interest.*** The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Дубищев А.В. – определение концепции, редактирование рукописи. Зайцева Е.Н., Авдеева Е.В. – сбор и обработка материалов, написание оригинального текста, редактирование рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	***Contribution of individual authors.*** Dubishchev A.V.: definition of the concept, editing of the manuscript. Zaitseva E.N., Avdeeva E.V.: collection and processing of materials, writing of the original text, editing of the manuscript. The authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.