

Наука и инновации В МЕДИЦИНЕ

Научно-практический
рецензируемый журнал



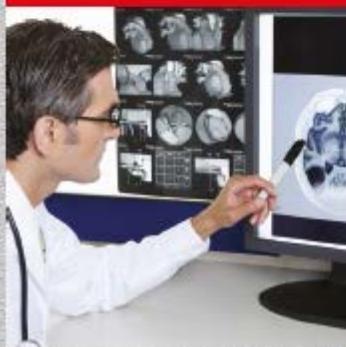
Изменчивость
уровня формирования
воротной вены
по данным компьютерной
томографии



Определение
необходимых условий
для выполнения
робот-ассистированных
операций
в полости носа



Assessment
of the necessary
conditions
for robot-assisted surgery
in the nasal cavity



Variability
of the level of portal
vein formation registered
by computed
tomography





Научно-практический
рецензируемый журнал

Учредитель и издатель —
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет»*

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.
Установочный тираж: 1000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.innoscience.ru
Открытый доступ к архивам и текущим номерам.
Прием статей в журнал:
www.innoscience.ru/for-authors/online
Правила публикации авторских материалов:
www.innoscience.ru/for-authors

Информация о подписке:
подписной индекс 94282
(каталог «Пресса России»)

Перепечатка и любое воспроизведение
материалов и иллюстраций журнала
«Наука и инновации в медицине»
возможна только с письменного
разрешения издательства.

В журнале публикуются статьи
по следующим группам специальностей**:
14.01.00 – клиническая медицина;
14.02.00 – профилактическая медицина;
14.03.00 – медико-биологические науки.

** Перечень специальностей в рамках групп —
на сайте журнала www.innoscience.ru

Адрес издательства: ул. Чапаевская, 89,
г. Самара, Россия, 443099.
Тел.: + 7 (846) 333 61 35.
E-mail: edition@innoscience.ru

Выпускающий редактор: Стефанская А.В.
(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Переводчик: Борисова Н.В.

Корректор: Чайникова И.Н.

Дизайн, верстка: Овчинникова Т.И.

Подписано в печать: 20.03.2021.
Отпечатано: ООО ДП «DSM»,
ул. Верхне-Карьерная, За, г. Самара.

*С 2015 г. СамГМУ — координатор
научно-образовательного медицинского
кластера «Нижеволжский»

© Наука и инновации в медицине

Главный редактор

Котельников Г.П. (СамГМУ, Самара, Россия)

Заместители главного редактора

Давыдкин И.Л. (СамГМУ, Самара, Россия)

Колсанов А.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Научный редактор

Золотовская И.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ответственный секретарь

Суслин С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Международная редакционная коллегия

Бабанов С.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Байриков И.М. (СамГМУ, Самара, Россия)

Бекмухамбетов Е.Ж. (ЗКМУ, Актобе, Казахстан)

Белов Ю.В. (РНЦХ им. ак. Б.В. Петровского, Москва, Россия)

Вико Л. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

Винников Д.В. (КазНМУ, Алматы, Республика Казахстан)

Волова Л.Т. (СамГМУ, Самара, Россия)

Гонда К. (университет Земмельвайса, Будапешт, Венгрия)

Де Берардис Д. (госпиталь им. Джузеппе Мадзини,
Терамо, Италия)

Де Соуза А. (муниципальный медицинский
колледж, Мумбаи, Индия)

Дрекслер М. (университет Бен-Гуриона, Израиль)

Дупляков Д.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Елисеев Ю.Ю. (СГМУ, Саратов, Россия)

Камминг П. (клиника Бернского университета, Берн, Швейцария)

Каплан А.Я. (МГУ, Москва, Россия)

Каримов Ш.И. (ТМА, Ташкент, Узбекистан)

Кирк О. (университет Копенгагена, Дания)

Киселев А.Р. (СГМУ, Саратов, Россия)

Козлов С.В. (СамГМУ, Самара, Россия)

Котовская Ю.В. (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Куркин В.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Лебедев М.А. (университет Дьюка, Дарем, США)

Лихтенберг А. (клиника университета, Дюссельдорф, Германия)

Мареев О.В. (СГМУ, Саратов, Россия)

Маслякова Г.Н. (СГМУ, Саратов, Россия)

Норкин И.А. (СГМУ, Саратов, Россия)

Повереннова И.Е. (СамГМУ, Самара, Россия)

Подлекарева Д.Н. (университет Копенгагена, Дания)

Рыбцов С.А. (университет Эдинбурга, Великобритания)

Суздальцев А.А. (СамГМУ, Самара, Россия)

Ткачева О.Н. (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия)

Фаризон Ф. (университет Жана Моне, Сент-Этьен, Франция)

Фунтулакис К. (университет Аристотеля, Салоники, Греция)

Шапкин Ю.Г. (СГМУ, Саратов, Россия)

Шарафутдинова Н.Х. (БГМУ, Уфа, Россия)

Щастный А.Т. (ВГМУ, Витебск, Белоруссия)



Peer-reviewed Journal
of Research and Practice

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.

Circulation: 1000

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme
Examinations Board (VAK)

All issues are in full-text format
and can be found on-line in Scientific
Electronic Library: www.elibrary.ru

Journal archive: www.innoscience.ru

Archive and current issues have open access.

Articles submission:

www.innoscience.ru/for-authors/online

Publication policies:

www.innoscience.ru/for-authors

The reproduction of the content of the Journal
"Science and Innovations in Medicine"
is not allowed without the prior
permission in writing of the Publisher.

Address: 89 Chapaevskaya st.,

Samara, Russia, 443099.

Tel.: + 7 (846) 333 61 35.

E-mail: edition@innoscience.ru

Managing Editor: Alla V. Stefanskaya

(e-mail: a.v.stefanskaya@samsmu.ru)

Translator: Natal'ya V. Borisova

Proofreader: Inna N. Chainikova

Design and page layout: Tat'yana I. Ovchinnikova

Passed for printing: 20.03.2021.

Printed by: OOO DP "DSM",

3a Verkhne-Kar'ernaya st., Samara.

*Since 2015 Samara State Medical University
is the coordinator of the scientific
and educational medical
cluster "Nizhnevolzhskiy"

© Science and Innovations in Medicine

Editor-in-Chief

Gennadii P. Kotel'nikov (SamSMU, Samara, Russia)

Deputy Editor-in-Chief

Igor L. Davydkin (SamSMU, Samara, Russia)

Aleksandr V. Kolsanov (SamSMU, Samara, Russia)

Science Editor

Irina A. Zolotovskaya (SamSMU, Samara, Russia)

Executive Secretary

Sergei A. Suslin (SamSMU, Samara, Russia)

International Editorial Board

Sergei A. Babanov (SamSMU, Samara, Russia)

Ivan M. Bairikov (SamSMU, Samara, Russia)

Erbol Z. Bekmukhambetov (ZKMU, Aktobe, Kazakhstan)

Yurii V. Belov (Petrovsky Russian Research

Centre of Surgery, Moscow, Russia)

Laurence Vico (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Denis V. Vinnikov (KazNMU, Almaty, Kazakhstan)

Larisa T. Volova (SamSMU, Samara, Russia)

Kseniya Gonda (Simmelweis University, Budapest, Hungary)

Domenico De Berardis (Mazzini Hospital, Teramo, Italy)

Avinash De Sousa (municipal medical college, Mumbai, India)

Michael Drexler (Ben-Gurion University, Israel)

Dmitrii V. Duplyakov (SamSMU, Samara, Russia)

Yurii Yu. Eliseev (SSMU, Saratov, Russia)

Paul Cumming (Bern University Hospital, Bern, Switzerland)

Aleksandr Ya. Kaplan (MSU, Moscow, Russia)

Shavkat I. Karimov (TMA, Tashkent, Uzbekistan)

Ole Kirk (University of Copenhagen, Denmark)

Anton R. Kiselev (SSMU, Saratov, Russia)

Sergei V. Kozlov (SamSMU, Samara, Russia)

Yuliya V. Kotovskaya (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Vladimir A. Kurkin (SamSMU, Samara, Russia)

Mikhail A. Lebedev (Duke University, Durham, USA)

Artur Likhthenberg (University Hospital, Dusseldorf, Germany)

Oleg V. Mareev (SSMU, Saratov, Russia)

Galina N. Maslyakova (SSMU, Saratov, Russia)

Igor A. Norkin (SSMU, Saratov, Russia)

Irina E. Poverennova (SamSMU, Samara, Russia)

Darya N. Podlekareva (University of Copenhagen, Denmark)

Stanislav A. Rybtsov (University of Edinburgh, United Kingdom)

Aleksei A. Suzdal'tsev (SamSMU, Samara, Russia)

Ol'ga N. Tkacheva (Pirogov RNRMU, Moscow, Russia)

Frédéric Farizon (University Jean Monnet, Saint-Étienne, France)

Konstantinos Fountoulakis (Aristotle University of Thessaloniki,

Thessaloniki, Greece)

Yurii G. Shapkin (SSMU, Saratov, Russia)

Nazira Kh. Sharafutdinova (BSMU, Ufa, Russia)

Aleksandr T. Shchastnyi (VSMU, Vitebsk, Belarus)

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА		HUMAN ANATOMY
A.В. Колсанов, М.Н. Мякотных, А.В. Толстов, А.А. Миронов Изменчивость уровня формирования воротной вены по данным компьютерной томографии	4	Aleksandr V. Kolsanov, Maksim N. Myakotnykh, Anatolii V. Tolstov, Aleksei A. Mironov Variability of the level of portal vein formation registered by computed tomography
БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА		ENT DISEASES
Е.Д. Луцай, М.И. Аникин, Н.И. Муртазина, С.И. Найдендова, А.В. Непрокина, А.В. Анисимов, Л.С. Кирксова Макроскопическая анатомия носовой полости плода	9	Elena D. Lutsai, Maksim I. Anikin, Nuriya I. Murtazina, Svetlana I. Naidenova, Anastasiya V. Neprokina, Anton V. Anisimov, Lidiya S. Kirksova Macroscopic anatomy of the fetal nasal cavity
О.В. Мареев, Г.О. Мареев, Д.Д. Цымбал, О.И. Афонина Определение необходимых условий для выполнения робот-ассистированных операций в полости носа	14	Oleg V. Mareev, Gleb O. Mareev, Denis D. Tsybal, Olga I. Afonina Assessment of the necessary conditions for robot-assisted surgery in the nasal cavity
Г.Ш. Туфатулин, И.В. Королёва, М.С. Коркунова Междисциплинарный подход в сурдологии – опыт слухопротезирования детей с нарушением слуха	20	Gaziz Sh. Tufatulin, Inna V. Koroleva, Maryana S. Korkunova Interdisciplinary approach in audiology – an experience of pediatric amplification
А.Н. Чечко, Т.Ю. Владимирова Рецидивирующий паратонзиллит одонтогенной природы	25	Artem N. Checkko, Tatyana Yu. Vladimirova Recurrent paratonsillitis of odontogenic origin
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ		GASTROENTEROLOGY
И.А. Крылова, В.И. Купаев, А.В. Лямин, Д.Д. Исмагуллин Метапребиотики – новая возможность коррекции микробиоты кишечника	29	Irina A. Krylova, Vitalii I. Kupaev, Artem V. Lyamin, Danir D. Ismatullin Meta-prebiotics: a new way to control the intestinal microbiota
ГИГИЕНА		HYGIENE
О.В. Сазонова, Д.О. Горбачев, Л.М. Бородина, М.Ю. Гаврюшин, И.В. Сынбулатов, О.В. Минько Анализ физико-химических показателей качества молока, потребляемого населением Самарской области	33	Olga V. Sazonova, Dmitrii O. Gorbachev, Lyubov M. Borodina, Mikhail Yu. Gavryushin, Irek V. Synbulatov, Olga V. Minko Quality of milk consumed in Samara region: An analysis of milk physical and chemical characteristics
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ		INFECTIOUS DISEASES
М.В. Стулова, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Л.Л. Попова, А.В. Любущкина, А.П. Кудряшов Возможности раннего выявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом	39	Mariya V. Stulova, Dmitrii Yu. Konstantinov, German V. Nedugov, Larisa L. Popova, Anna V. Lyubushkina, Aleksei P. Kudryashov Opportunity of early detection of hemorrhagic fever with renal syndrome
КАРДИОЛОГИЯ		CARDIOLOGY
О.А. Германова, В.А. Германов, Ю.В. Щукин, А.В. Германов, М.В. Пискунов, А.Е. Бурмистров, Р.Ю. Юсупов, Дж. Галати Моделирование рестенозов магистральных артерий после внутрисосудистого стентирования	45	Olga A. Germanova, Vladimir A. Germanov, Yurii V. Shchukin, Andrei V. Germanov, Maksim V. Piskunov, Andrei E. Burmistrov, Rinat Yu. Yusupov, Giuseppe Galati Modeling of restenosis of main arteries after the intravascular stenting interventions
А.О. Рубаненко, О.А. Рубаненко, В.А. Дьячков, Ю.В. Щукин, К.М. Иванов Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у студентов Самарского государственного медицинского университета (по данным регистра MMM-18)	50	Anatolii O. Rubanenko, Olesya A. Rubanenko, Vladislav A. Dyachkov, Yurii V. Shchukin, Konstantin M. Ivanov Risk factors of cardiovascular diseases in students of Samara State Medical University on MMM-18 registry data
А.М. Чаулин, Н.А. Свечков, Д.В. Дупляков Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1	54	Aleksei M. Chaulin, Nikolai A. Svechkov, Dmitrii V. Duplyakov New groups of hypolipidemic drugs based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ		PUBLIC HEALTH AND HEALTH SERVICE
К.А. Кузьмичев, О.В. Тюмина, О.Б. Чертухина, Ю.А. Сапункова, О.Е. Коновалов Особенности социально-гигиенической характеристики семей женщин позднего репродуктивного возраста, воспитывающих детей после применения ВРТ	61	Kirill A. Kuzmichev, Olga V. Tyumina, Olga B. Chertukhina, Yuliya A. Sapunkova, Oleg E. Kononov Features of social and hygienic characteristics in families with women of late reproductive age, raising children after ART
А.А. Курмангулов, Д.Н. Исакова, Н.С. Брынза Структурирование навигационной информации как критерий эффективности визуализации медицинской организации при внедрении бережливого производства	66	Albert A. Kurmangulov, Dilara N. Isakova, Natalya S. Brynza Structure of navigation information as a criterion of efficient visualization of a lean hospital

УДК 611.1/.8:611.14

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-4-8

Изменчивость уровня формирования воротной вены по данным компьютерной томографии

А.В. Колсанов, М.Н. Мякотных, А.В. Толстов, А.А. Миронов

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

Аннотация

Цель – изучить изменчивость уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба по данным компьютерной томографии.

Материал и методы. Материалом послужили результаты 100 мультиспиральных компьютерных томографий (МСКТ) органов брюшной полости из архива Клиник Самарского государственного медицинского университета за 2018–2019 годы. Для математического моделирования и создания трехмерных моделей сосудистого русла использовали плагины в программах «Луч» и «Автоплан», позволяющие получить трехмерные модели на основе данных МСКТ. Изучался уровень формирования воротной вены относительно позвоночного столба.

Результаты. Уровень формирования воротной вены относительно позвоночного столба колеблется в пределах от нижнего края двенадцатого грудного позвонка (ThXII) и до верхнего края второго поясничного позвонка (LII). Наиболее часто воротная вена формируется на уровне середины тела первого грудного позвонка (LI). Такой уровень формирования воротной вены выявлен в 23% наблюдений. Воротная вена в 64% наблюдений формировалась на уровне правого края позвонка.

Ключевые слова: воротная вена, компьютерная томография, позвоночный столб, конглоуэнс воротной вены.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Колсанов А.В., Мякотных М.Н., Толстов А.В., Миронов А.А. **Изменчивость уровня формирования воротной вены по данным компьютерной томографии.** *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(1):4-8. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-4-8

Сведения об авторах

Колсанов А.В. – д.м.н., профессор РАН, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий.

ORCID: 0000-0002-4144-7090

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru

Мякотных М.Н. – врач-хирург Самарского хирургического центра координации органного донорства, ассистент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий.

ORCID: 0000-0003-0166-6878

E-mail: maksim_miakotnykh@mail.ru

Толстов А.В. – д.м.н., профессор кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий.

ORCID: 0000-0002-7433-8982

E-mail: tolstovanatoly@mail.ru

Миронов А.А. – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом инновационных технологий. ORCID:0000-0003-4228-7022

E-mail: a.a.mironov@samsmu.ru

Автор для переписки

Мякотных Максим Николаевич

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: maksim_miakotnykh@mail.ru

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

Рукопись получена: 20.10.2020

Рецензия получена: 26.12.2020

Решение о публикации принято: 12.01.2021

Variability of the level of portal vein formation registered by computed tomography

Aleksandr V. Kolsanov, Maksim N. Myakotnykh, Anatolii V. Tolstov, Aleksei A. Mironov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Objectives – to study the variability of the level of portal vein formation in relation to the spinal column according to computed tomography data.

Material and methods. The study evaluated the results of 100 multislice (multislice) computed tomography (MSCT) scans of the abdominal organs done in the period of 2018-2019 and collected in the archive of the Clinics of the Samara State Medical University. For mathematical modeling and the creation of three-dimensional models of the vascular bed, we used the plug-ins in the software "Luch" and "Avtoplan" that made it possible to obtain the three-dimensional models based on MSCT data. The level of portal vein formation relative to the spinal column was studied.

Results. The level of portal vein formation relative to the spinal column varied from the lower edge of the twelfth thoracic vertebra (ThXII) to the upper edge of the second lumbar vertebra (LII). Most often, the portal vein was formed at the level of the middle of the first thoracic vertebra body (LI). This level of portal vein formation was detected in 23% of cases. In 64% of cases, the portal vein was formed at the level of the right edge of the vertebra.

Keywords: portal vein, computed tomography, spinal column, portal vein confluence.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kolsanov AV, Myakotnykh MN, Tolstov AV, Mironov AA. **Variability of the level of portal vein formation registered by computed tomography.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(1):4-8. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-4-8

Information about authors

Aleksandr V. Kolsanov – PhD, Professor RAS, the Head of the Department of Operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies.

ORCID: 0000-0002-4144-7090

E-mail: a.v.kolsanov@samsmu.ru

Maksim N. Myakotnykh – Surgeon of the Samara Surgical Center for the Coordination of Organ Donation, assistant of the Department of Operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies.

ORCID: 0000-0003-0166-6878

E-mail: maksim_miakotnykh@mail.ru

Anatolii V. Tolstov – PhD, Professor, Department of Operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies. ORCID: 0000-0002-7433-8982

E-mail: tolstovanatoly@mail.ru

Aleksei A. Mironov – PhD, Associate professor of the Department of Operative surgery and clinical anatomy with a course of innovative technologies.

ORCID: 0000-0003-4228-7022

E-mail: a.a.mironov@samsmu.ru

Corresponding Author

Maksim N. Myakotnykh

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: maksim_miakotnykh@mail.ru

Received: 20.10.2020

Revision Received: 26.12.2020

Accepted: 12.01.2021

■ ВВЕДЕНИЕ

Анатомия является краеугольным камнем современной гепатобилиарной хирургии [1]. Знание вариативности анатомии сосудистого русла печени может иметь критическое значение при проведении клинических процедур, таких как пересадка печени, резекция печени и диагностические рентгенологические процедуры. Именно анатомические особенности определяют тактику хирурга при операциях на печени. Это диктует необходимость подробной оценки особенностей вариантной анатомии сосудистого русла печени, в частности афферентного венозного кровотока [1–6].

Улучшению понимания анатомии печени способствовало появление мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с возможностью трехмерной реконструкции изображения. Этот метод является одним из лучших методов для прижизненной визуализации особенностей анатомического строения сосудов. Такое исследование позволяет прижизненно изучить размеры, форму, скелетотопию, топографо-анатомические взаимоотношения с соседними анатомическими структурами и с высокой точностью визуализировать ветви диаметром до 1 мм [2, 7, 8].

Изучение особенностей скелетотопии воротной вены, в частности зоны ее конfluence, имеет прикладное значение для целей и задач интраабдоминальной ангиографии, поскольку именно тела позвонков используются в качестве ориентира при рентгенологических процедурах.

■ ЦЕЛЬ

Изучить изменчивость уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба по данным компьютерной томографии.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Компьютерное моделирование медицинских изображений, полученных по результатам МСКТ, произведено 100 пациентам. Критерии включения объектов в исследование: возраст обследуемых, соответствующий 20–90 годам включительно; отсутствие КТ-признаков патологии верхнего этажа брюшной полости; отсутствие КТ-признаков портальной гипертензии и тромбоза воротной вены; высокое качество КТ-снимков для построения трехмерной модели сосудов. Объекты, не удовлетворяющие указанным критериям, в исследование не включались.

Всем пациентам, участвующим в исследовании, была выполнена компьютерная томография при стандартной укладке по стандартному протоколу для исследования брюшной полости. Протокол исследования на первом этапе включал в себя предварительное нативное исследование органов брюшной полости для уточнения области сканирования и оценки состояния органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Второй этап предусматривал внутривенное болюсное введение изоосмолярного контрастного вещества для выделения артериальной, венозной и паренхиматозной фаз.

Из 100 включенных в исследование пациентов было 56 мужчин и 44 женщины. Средний возраст мужчин,

включенных в исследование, составил $53 \pm 15,21$ года, женщин $53,9 \pm 14,14$ года.

Для описания уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба использован способ, защищенный патентом РФ на изобретение [9]. Оценку статистической значимости относительных показателей проводили с помощью анализа таблиц сопряженности с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Полученные различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень формирования воротной вены относительно позвоночного столба у 100 взрослых пациентов без учета пола и возраста колеблется в пределах от нижнего края двенадцатого грудного позвонка (ThXII) и до верхнего края второго поясничного позвонка (LII). В 51% случаев воротная вена формируется на уровне первого поясничного позвонка (LI). Нами выявлены три уровня проекции конfluence воротной вены на тело LI позвонка: верхний край тела позвонка, середина тела и нижний край тела позвонка. Так, в 14% наблюдений конfluence воротной вены располагается на уровне верхнего края L1 позвонка, в 23% наблюдений – на середине тела и в 14% – на уровне нижнего края позвонка.

В 11% случаев мы наблюдаем расположение конfluence воротной вены на уровне межпозвоночного диска между ThXII и LI позвонками. На уровне нижнего края ThXII позвонка формирование воротной вены наблюдается в 20% случаев. Формирование воротной вены на уровне межпозвоночного диска между LI и LII позвонками выявлено в 11% случаев. В 7% наблюдений воротная вена формируется на уровне верхнего края LII позвонка.

Нами выявлены различия в уровне формирования воротной вены относительно правого или левого края позвонков. В 64% случаев конfluence воротной вены располагается по правому краю позвонков. По левому краю позвонков конfluence воротной вены проецируется в 17% наблюдений и в 19% – по центру позвонка. Преимущественное формирование воротной вены на уровне правого края позвонков отмечается при большинстве вариантов уровня конfluence. Так, при формировании воротной вены на уровне нижнего края ThXII позвонка проекция конfluence в 14% случаев приходится на правый край позвонка (**рисунок 1a**), в 3% случаев – на центр позвонка и в 3% – на левый его край. При формировании воротной вены на уровне межпозвоночного диска между ThXII и LI позвонками проекция конfluence в 5% случаев приходится на правый край межпозвоночного диска (**рисунок 1b**), в 3% случаев – на середину и в 3% – на левый край межпозвоночного диска. При формировании воротной вены на уровне средней трети LI позвонка конfluence в 17% наблюдений проецируется на правый край позвонка, в 4% случаев – по срединной линии и в 2% случаев – по левому краю позвонка. На уровне нижнего края LI позвонка в 9% случаев проекция конfluence приходится на правый край позвонка (**рисунок 1c**).

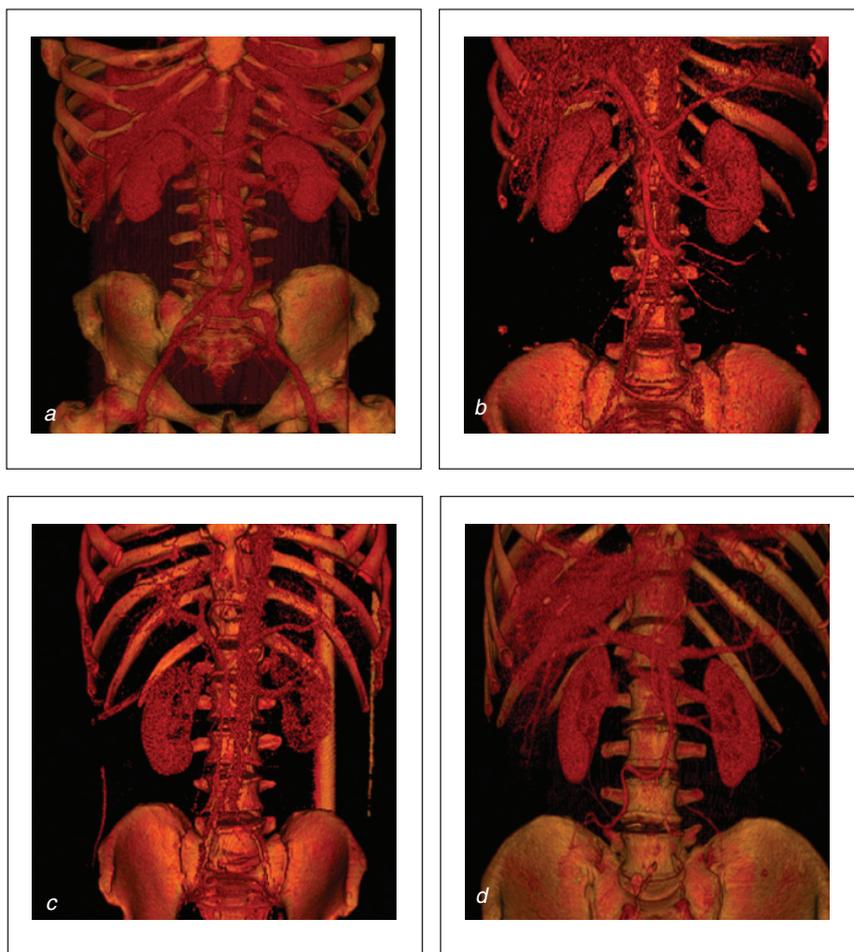


Рисунок 1. Варианты уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба: а – на уровне нижнего края ThXII в проекции правого его края; б – на уровне правого края межпозвоночного диска между ThXII–L1; с – на уровне нижнего края L1 в проекции правого его края; д – на уровне нижнего края L1 в проекции левого его края.

Figure 1. Variants of formation of the portal vein relative to the spinal column: а – at the level of the lower edge of ThXII in the projection of its right edge; б – at the level of the right edge of the intervertebral disc between ThXII–L1; с – at the level of the lower edge of L1 in the projection of its right edge; д – at the level of the lower edge of L1 in the projection of its left edge.

На середину позвонка и по левому краю (рисунок 1d) проекция конfluence наблюдается в 3% и 2% случаев соответственно. Проекция конfluence при формировании воротной вены на уровне межпозвоночного диска между L1 и L2 позвонками в 8% случаев приходится на правый край межпозвоночного диска, в 2% случаев – на середину позвонка и в 1% – на левый его край. При формировании воротной вены на уровне нижнего края L2 позвонка проекция конfluence в 6% случаев приходится на правый край позвонка, в 1% – на центр позвонка. При этом уровне формирования

воротной вены на этом уровне воротная вена формируется в 5% случаев (2 наблюдения).

На уровне нижнего края ThXII позвонка у мужчин воротная вена формируется в 16% случаев (9 наблюдений). У женщин формирование воротной вены на этом уровне отмечается чаще и выявлено в 25% случаев (11 наблюдений). На уровне межпозвоночного диска между ThXII и L1 позвонками формирование воротной вены чаще отмечается у мужчин. Указанный уровень формирования воротной вены у мужчин наблюдается в 13% случаев (7 наблюдений), у женщин – в 9% случаев (4 наблюдения).

	ThXII НК		ThXII–L1		L1 ВК		L1 СТ		L1 НК		L1–L2		L2 НК		ИТОГО	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Справа	14	14	5	5	5	5	17	17	9	9	8	8	6	6	64	64
По центру	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	2	2	1	1	19	19
Слева	3	3	3	3	6	6	2	2	2	2	1	1	0	0	17	17
ИТОГО	20	20	11	11	14	14	23	23	14	14	11	11	7	7	100	100

Таблица 1. Изменчивость уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба без учета пола и возраста пациентов
Table 1. Variability of the level of portal vein formation relative to the spinal column regardless of gender and age of patients

воротной вены не выявлено ни одного случая проекции конfluence на левый край позвонка. При формировании воротной вены на уровне верхнего края L1 позвонка преимущественной была проекция конfluence по левому краю позвонка. Указанный уровень формирования воротной вены отмечается в 6% наблюдений. В 5% случаев проекция конfluence приходится на правый край позвонка и в 3% – на середину позвонка.

Наиболее частым уровнем формирования воротной вены, без учета пола и возраста, является середина тела L1 позвонка по правому его краю. Указанный уровень отмечался в 17% всех наблюдений (таблица 1, диаграмма 1).

При анализе уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба с учетом пола пациентов выявлено, что и у мужчин, и у женщин преобладает конfluence в проекции тела L1 позвонка. Указанная проекция конfluence встречается в 55% случаев у мужчин (31 наблюдение) и в 46% у женщин (20 наблюдений). При этом на уровне верхнего края L1 позвонка у мужчин воротная вена формируется в 16% случаев (9 наблюдений), у женщин – в 11% (5 наблюдений). На уровне середины тела L1 позвонка у мужчин конfluence располагается в 18% случаев (10 наблюдений), у женщин – в 30% случаев (13 наблюдений). На уровне нижнего края L1 позвонка формирование воротной вены у мужчин наблюдается в 21% случаев (12 наблюдений). У

женщин на этом уровне воротная вена формируется в 5% случаев (2 наблюдения).

На уровне нижнего края ThXII позвонка у мужчин воротная вена формируется в 16% случаев (9 наблюдений). У женщин формирование воротной вены на этом уровне отмечается чаще и выявлено в 25% случаев (11 наблюдений). На уровне межпозвоночного диска между ThXII и L1 позвонками формирование воротной вены чаще отмечается у мужчин. Указанный уровень формирования воротной вены у мужчин наблюдается в 13% случаев (7 наблюдений), у женщин – в 9% случаев (4 наблюдения).

На уровне межпозвоночного диска между L1 и L2 позвонками у мужчин воротная вена формируется в 11% случаев (6 наблюдений), у женщин – в 11% случаев (5 наблюдений). На уровне

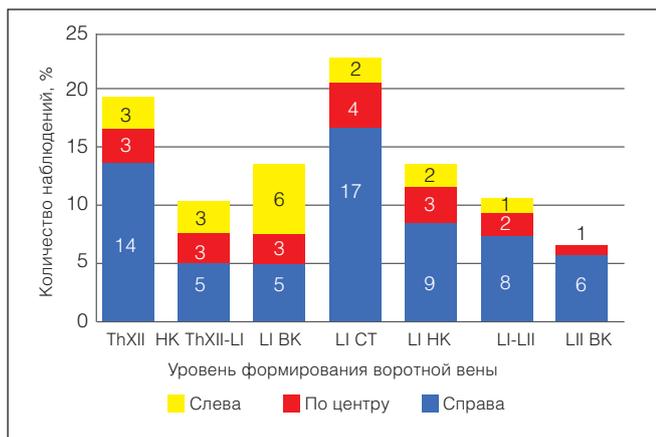


Диаграмма 1. Изменчивость расположения уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба.

Diagram 1. Variability of the location of the portal vein formation level relative to the spinal column.

верхнего края LI позвонка формирование воротной вены у женщин также отмечается чаще, чем у мужчин. У женщин на указанном уровне воротная вена формируется в 9% наблюдений (4 случая) у мужчин – в 5% наблюдений (3 случая).

И у мужчин, и у женщин конглоуэнс воротной вены преимущественно проецируется по правому краю позвонка. У мужчин проекция конглоуэнса воротной вены по правому краю позвонков наблюдается в 59% случаев (33 наблюдения), у женщин – в 70% (31 наблюдение). У мужчин расположение конглоуэнса воротной вены по центру и по левому краю позвонков встречается чаще, чем у женщин, и наблюдается в 21% и 20% случаев. Это 12 и 11 наблюдений у мужчин соответственно. У женщин формирование воротной вены в проекции центра позвонков выявлено в 16% наблюдений (7 случаев), а в проекции левого края позвонков – в 14% наблюдений (6 случаев). Все выявленные отличия в уровне формирования воротной вены у лиц разного пола статистически незначимы ($\chi^2=8,613$; $p=0,592$), и можно сделать вывод, что уровень формирования воротной вены не зависит от пола.

ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень формирования воротной вены относительно позвоночного столба авторами оценивался мало. Но в доступной литературе данные по уровню

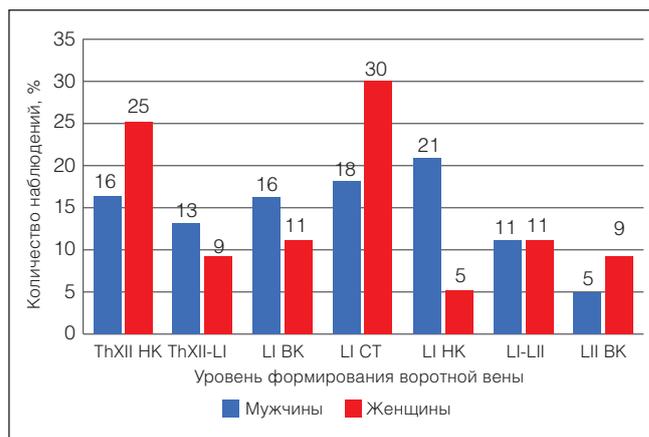


Диаграмма 2. Изменчивость расположения уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба с учетом пола пациентов.

Diagram 2. Variability of the location of the portal vein formation level relative to the spinal column, taking into account the gender of patients



Диаграмма 3. Изменчивость проекции конглоуэнса воротной вены относительно позвоночного столба с учетом пола пациентов.

Diagram 3. Variability of the projection of the portal vein confluence relative to the spinal column, taking into account the gender of the patients.

формирования воротной вены имеют значительные отличия. Так, согласно D. Sztika [10] и H. Kaur [11], воротная вена начинается преимущественно на уровне LI позвонка, реже на уровне LI позвонка. По данным И.В. Гайворонского [12], формирование воротной вены преимущественно наблюдалось на уровне LI позвонка, реже на уровне LI позвонка, межпозвоночного диска между ThXII и LI позвонками и на уровне ThXII позвонка. В нашем исследовании уровень форми-

рования воротной вены относительно позвоночного столба у 100 взрослых пациентов колебался в пределах от нижнего края ThXII позвонка и до верхнего края LI позвонка. В большинстве наблюдений (51% случаев) воротная вена формируется на уровне LI позвонка. В работе И.В. Гайворонского [12] такой уровень формирования воротной вены выявлен в 68% наблюдений. В то же время, согласно H. Kaur [11], на уровне

Пол		ThXII HK	ThXII-LI	LI BK	LI CT	LI HK	LI-LII	LII HK	ИТОГО
Муж*	Справа	6	2	4	7	7	4	3	33 (59%)
	По центру	1	3	1	2	3	2	-	12 (21%)
	Слева	2	2	4	1	2	-	-	11 (20%)
	ОБОБЩЕННО	9 (16%)	7 (13%)	9 (16%)	10 (18%)	12 (21%)	6 (11%)	3 (5%)	56
Жен*	Справа	8	3	1	10	2	4	3	31 (70%)
	По центру	2	-	2	2	-	-	1	7 (16%)
	Слева	1	1	2	1	-	1	-	6 (14%)
	ОБОБЩЕННО	11 (25%)	4 (9%)	5 (11%)	13 (30%)	2 (5%)	5 (11%)	4 (9%)	44

Примечание: различия между группами* статистически незначимы: $\chi^2=8,613$; $p=0,592$

Таблица 2. Изменчивость расположения уровня формирования воротной вены относительно позвоночного столба с учетом пола пациентов

Table 2. Variability of the location of the portal vein formation level relative to the spinal column, taking into account the gender of patients

L1 позвонка воротная вена формировалась лишь в 40% наблюдений. На уровне нижнего края ThXII позвонка и на уровне межпозвоночного диска между ThXII и L1 позвонками она выявлена в 20% и 11% наблюдений соответственно. В наблюдениях И.В. Гайворонского [12] на уровне нижнего края ThXII позвонка воротная вена формировалась в 2% наблюдений. Расположение конfluence воротной вены на уровне межпозвоночного диска между L1 и LII позвонками и на уровне верхнего края LII позвонка выявлено в 11% и 7% наблюдений. В наблюдениях Н. Каур [11] формирование воротной вены ниже тела L1 позвонка отмечалось значительно чаще и в 60% случаев наблюдалось на уровне LII позвонка. Согласно И.В. Гайворонскому [12], в 20% наблюдений воротная вена формировалась на уровне LII позвонка и в 10% на уровне межпозвоночного диска между L1–LII позвонками.

Результаты исследования показали, что формирование воротной вены преимущественно (в 64% наблюдений) происходит с проекцией конfluence по правому краю тела позвонка. Аналогичные результаты получены в исследовании И.В. Гайворонского [12]. По левому краю позвонков конfluence воротной вены проецировался в 17% наблюдений и в 19% – по центру позвонка.

Уровень формирования воротной вены в зависимости от пола и возраста авторами не оценивался. В нашем исследовании, с учетом гендерных различий, выявлено, что у мужчин отмечается преимущественное

формирование воротной вены на уровне нижнего края L1 позвонка. Это 12 случаев (21% наблюдений). У женщин самым частым уровнем формирования воротной вены является средняя треть L1 позвонка. Это 13 наблюдений (30% случаев). У мужчин в 59%, у женщин в 70% случаев конfluence воротной вены проецируется по правому краю позвонков.

■ ВЫВОДЫ

Уровень формирования воротной вены относительно позвоночного столба изменяется в пределах от нижнего края ThXII позвонка и до верхнего края LII позвонка.

Наиболее частым уровнем формированием воротной вены является L1 позвонок в проекции правого его края. При этом этот уровень не зависит от пола пациента. Такой уровень формирования воротной вены можно считать типичным.

Установлено, что уровень формирования воротной вены имеет большую вариабельность, что должно быть отражено в протоколе исследования КТ для точного предоперационного планирования и недопущения интраоперационной травмы крупных сосудистых стволов. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Varotti G, Gondolesi GE, Goldman J, et al. Anatomic variations in right liver living donors. *J Am Coll Surg*. 2004;198:577-582. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.014
2. Efanov MG, Vinevskij AV, Karmazanovskij GG, et al. Spiral computed tomography: possibilities of different generation spiral computed tomography in definition of normal vascular anatomy of the liver. Part I. Anatomy of afferent liver vessels. *Annals of HPB Surgery*. 2009;2:44-51. (In Russ.). [Ефанов М.Г., Винеvский А.В., Кармазановский Г.Г. и др. Спиральная компьютерная томография: возможности различных поколений томографов в определении нормальной сосудистой анатомии печени. Часть I. Анатомия афферентных сосудов печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009;2:44-51].
3. Sureka B, Patidar Y, Bansal K, Rajesh S, Agrawal N, Arora A. Portal vein variations in 1000 patients: surgical and radiological importance. *Br J Radiol*. 2015;88:75-80.
4. Gupta D, Sharma P, Gandotra A. Porta hepatis in normal liver. *IJBARR*. 2017;8(3):121-125.
5. Watson CJE, Harper SJF. Anatomical variation and its management in transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2015;15:1459-1471.
6. Neginhal DD, Kulkarni UK. Normal anatomy of porta hepatis – a cadaveric study. *Nat J Clin Anat*. 2019;8:22-26.
7. Kolsanov AV, Manukyan AA, Zel'ter PM, et al. Variant anatomy of the portal vein according to computed tomography. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(4):31-36. (In Russ.). [Колсанов А.В., Манукян А.А., Зельтер П.М. и др. Вариантная анатомия воротной вены по данным компьютерной томографии. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(4):31-36. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-4-31-36>
8. Levenec SV. History of study of the anatomical variations of the portal vein (review of literature). *General pathology and pathological physiology*. 2014;9(2):5-11. (In Russ.). Левенец С.В. История изучения анатомической изменчивости системы воротной вены (обзор литературы). *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2014; 9(2):5-11]
9. Kagan II, Zheleznov LM, Fateev IN. A method for investigation of intravital topography. *Patent of invention, the Russian Federation №2171465 dated 27.07.2001*. (In Russ.). [Каган И.И., Железнов Л.М., Фатеев И.Н. Способ изучения прижизненной топографии. *Патент РФ на изобретение №2171465 от 27.07.2001*].
10. Sztika D, Zahoi DE, Motoc A. Anatomical variations of the hepatic portal vein associated with incomplete celiac trunk. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):695-698.
11. Kaur H, Singh M, Bajaj AS. A cadaveric study of morphology of portal vein with its clinical importance. *Medical Journal of Dr. D.Y. Patil University*. 2016;9(3):336-40.
12. Gajvoronsky IV, Kotiv BN, Kovalenko NA, Lazarenko VA. Variant anatomy of main vessels of the portal system and its practical implication. *Man and his health*. 2018;(2):70-75. (In Russ.). [Гайворонский И.В., Котив Б.Н., Коваленко Н.А., Лазаренко В.А. Вариантная анатомия магистральных сосудов системы воротной вены и ее прикладное значение. *Человек и его здоровье*. 2018;2:70-75]. doi: 10.21626/vestnik/2018-2/11

УДК 611.714.7.013

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-9-13

Макроскопическая анатомия носовой полости плода

Е.Д. Луцай¹, М.И. Аникин¹, Н.И. Муртазина¹, С.И. Найденова¹, А.В. Непрокина¹,
А.В. Анисимов¹, Л.С. Кирксова²

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (Оренбург, Россия)
²ГАУЗ «Оренбургская РБ» (Оренбург, Россия)

Аннотация

Цель – описать макромикроскопическую анатомию полости носа в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека.

Материал и методы. Объектом исследования послужили горизонтальные гистотопограммы носа 15 плодов человека обоего пола в возрасте 19–22 недель промежуточного плодного периода онтогенеза. В исследовании был использован метод макромикроскопического препарирования, метод распилов по Н.И. Пирогову в модификации, гистотопографический метод.

Результаты. На горизонтальных гистотопограммах наружный нос плода имеет форму треугольника. Структуры наружного носа покрыты кожей, спаянной с подлежащими тканями. В мягких тканях имеется большое скопление артериальных, венозных сосудов, нервов, желез. Носовые ходы в промежуточном плодном периоде имели форму треугольника, основание которого было обращено к носовой части глотки.

Установлено, что переднезадний размер перегородки носа у плодов промежуточного плодного периода составил $14,05 \pm 4,34$ мм при диапазоне колебаний от 5,75 до 19,85 мм. Переднезадний размер перегородки носа у плодов женского пола был больше, чем у плодов мужского пола. Значение ширины перегородки носа было максимальным в нижней трети и составило $2,54 \pm 0,67$ мм. Наиболее узким отделом перегородки носа стала ее средняя треть, значение составило $1,63 \pm 0,47$ мм. Площади носовых ходов не имели билатеральных различий.

Заключение. В промежуточном плодном периоде происходит становление качественной и количественной макромикроскопической анатомии носовой полости. Определяются все основные структуры: перегородка носа, носовые раковины, слизистая оболочка, сосуды. Начинают формироваться половые различия, отсутствуют билатеральные различия. Количественная характеристика структур носовой полости у плодов может служить обоснованием раннего хирургического вмешательства при атрезии хоан.

Ключевые слова: плод, нос, промежуточный плодный период.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Луцай Е.Д., Аникин М.И., Муртазина Н.И., Найденова С.И., Непрокина А.В., Анисимов А.В., Кирксова Л.С. **Макроскопическая анатомия носовой полости плода.** *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(1):9-13. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-9-13

Исследование выполнялось при поддержке программы, утвержденной приказом ректора ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ №66 от 17.01.2020 г. «Об утверждении программы «Университетский научный грант» на 2020 год».

Сведения об авторах

Луцай Е.Д. – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, директор института профессионального образования.

ORCID: 0000-0002-7401-6502

E-mail: elut@list.ru

Аникин М.И. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии.

ORCID: 0000-0002-1900-3039

E-mail: m.anikin@mail.ru

Муртазина Н.И. – ассистент кафедры оториноларингологии.

ORCID: 0000-0002-7898-5511

E-mail: N.I.Murtazina@mail.ru

Найденова С.И. – ассистент кафедры анатомии человека.

ORCID: 0000-0003-0309-7541

E-mail: svetaogma@rambler.ru

Непрокина А.В. – ассистент кафедры анатомии человека.

ORCID: 0000-0003-1117-0163

E-mail: neprokina@mail.ru

Анисимов А.В. – студент 4 курса. ORCID: 0000-0003-1439-754X

E-mail: anton-979@mail.ru

Кирксова Л.С. – врач-оториноларинголог. ORCID: 0000-0001-5313-6719

E-mail: lkirksova@bk.ru

Автор для переписки

Муртазина Нурия Ильясовна

Адрес: Оренбургский государственный медицинский университет, ул. Советская, 6, г. Оренбург, Россия, 460000.

E-mail: N.I.Murtazina@mail.ru

Рукопись получена: 27.01.2021

Рецензия получена: 28.02.2021

Решение о публикации принято: 02.03.2021

Macroscopic anatomy of the fetal nasal cavity

Elena D. Lutsai¹, Maksim I. Anikin¹, Nuriya I. Murtazina¹, Svetlana I. Naidenova¹,
Anastasiya V. Neprokina¹, Anton V. Anisimov¹, Lidiya S. Kirksova²

¹Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

²Orenburg Regional Hospital (Orenburg, Russia)

Abstract

Objectives – to describe the macromicroscopic anatomy of the nasal cavity in the intermediate fetal period of human ontogenesis.

Material and methods. The object of the study was horizontal histotopograms of the nose of 15 fetuses of both genders at the age of 19–22 weeks of the intermediate fetal period of ontogenesis. The study used the method of macromicroscopic preparation, the modified method of saw cuts according to N.I. Pirogov, and the histotopographic method.

Results. On the horizontal histotopographic sections the external nose was shaped like a triangle. The structures of the external nose were covered with skin soldered to the underlying tissues. In soft tissues, there was a

large accumulation of arterial and venous vessels, nerves, and glands. In the intermediate fetal period, the nasal passages had the shape of a triangle, with the base turned to the nasal part of the pharynx.

It was found that the anterior-posterior size of the nasal septum in fetuses of the intermediate fetal period was 14.05 ± 4.34 mm, with a range of fluctuations from 5.75 to 19.85 mm. The anterior-posterior size of the nasal septum in female fetuses was greater than the anterior-posterior size of the septum of male fetuses. The value of the width of the nasal septum was the maximum in the lower third, and reached up to 2.54 ± 0.67 mm. The narrowest part of the nasal septum was its middle third, the value was 1.63 ± 0.47 mm. The areas of the nasal passages had no bilateral differences.

Conclusion. In the intermediate fetal period there is the establishment of qualitative and quantitative macromicroscopic anatomy of the nasal cavity. All the main structures are determined: the nasal septum, nasal conchs, mucosa, and blood vessels. Sexual differences begin to form, and there are no bilateral differences. Quantitative characteristics of the structures of the nasal cavity in fetuses can serve as a justification for early surgical intervention in choanal atresia.

Keywords: fetus, nose, intermediate fetal period.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Lutsai ED, Anikin MI, Murtazina NI, Naidenova SI, Neprokina AV, Anisimov AV, Kiriksova LS. **Macroscopic anatomy of the fetal nasal cavity.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(1):9-13. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-9-13

The study was conducted under the sponsorship of the program created by the order of the Rector of Orenburg State Medical University No. 66 "On the adoption of a program "The university scientific grant" for year 2021" dated 17.01.2020.

Information about authors

Elena D. Lutsai – PhD, Professor, Department of Human anatomy, Director of the Institute of professional education. ORCID: 0000-0002-7401-6502
E-mail: elut@list.ru

Maksim I. Anikin – PhD, Associate professor, the Head of the Department of Otorhinolaryngology ORCID: 0000-0002-1900-3039
E-mail: m.anikin@mail.ru

Nuriya I. Murtazina – assistant of the Department of Otorhinolaryngology. ORCID: 0000-0002-7898-5511
E-mail: N.I.Murtazina@mail.ru

Svetlana I. Naidenova – assistant of the Department of Human anatomy. ORCID: 0000-0003-0309-7541
E-mail: svetaogma@rambler.ru

Anastasiya V. Neprokina – assistant of the Department of Human anatomy. ORCID: 0000-0003-1117-0163
E-mail: neprokina@mail.ru

Anton V. Anisimov – 4th year student. ORCID: 0000-0003-1439-754X
E-mail: anton-979@mail.ru

Lidiya S. Kiriksova – otorhinolaryngologist. ORCID: 0000-0001-5313-6719
E-mail: lkirksova@bk.ru

Corresponding Author

Nuriya I. Murtazina
Address: Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya st., Orenburg, Russia, 460000.
E-mail: N.I.Murtazina@mail.ru

Received: 27.01.2021

Revision Received: 28.02.2021

Accepted: 02.03.2021

ВВЕДЕНИЕ

Частота челюстно-лицевых аномалий составляет 1,6 на 1000 новорожденных. Челюстно-лицевые аномалии занимают второе место после пороков сердца. В 60% дефекты развития лицевого черепа сочетаются с другими пороками развития организма. Так, деформации носа (широкая переносица, вздернутый нос, гипоплазия костей носа, широкие, открытые кпереди крылья носа), обнаруженные во время скринингового ультразвукового исследования, являются эхографическим признаком хромосомных аномалий [1, 2, 3, 4]. Наиболее частый изолированный порок развития полости носа – атрезия хоан [5, 6]. Врожденные аномалии носа, сопровождаясь затруднением носового дыхания, ведут к необратимым изменениям лицевого черепа [7, 8, 9]. В связи с этим коррекцию аномалий носа рекомендуют проводить в течение первого года жизни ребенка [10, 11].

Знание анатомии, данных морфометрии структур полости носа необходимо при планировании оперативных вмешательств, в том числе с использованием эндоскопической техники [12, 13, 14]. Кроме того, актуальность исследования связана с тем, что данных по развитию структур полости носа в пренатальном этапе онтогенеза человека на сегодняшний день недостаточно.

ЦЕЛЬ

Описать макромикроскопическую анатомию полости носа в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования послужили горизонтальные гистотопограммы носа 15 плодов человека обоего пола в возрасте 19–22 недель промежуточного плодного периода онтогенеза, составляющих коллекцию кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Черепа были без деформации. В исследовании были использованы метод макромикроскопического препарирования, метод распилов по Н.И. Пирогову в модификации, гистотопографический метод. Морфометрия выполнена с применением лабораторного стереоскопического микроскопа MicroOptix MX 1150 (окуляра

широкопольный 10х/22мм; об. 1, 2, 3). Фотодокументация с использованием видеоокуляра TourCam 5.1 MP.

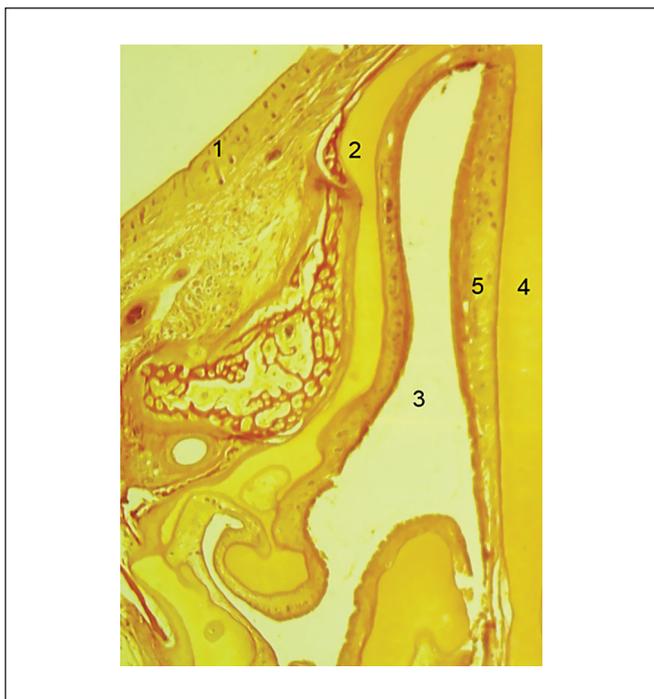
Полученные морфометрические данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке Microsoft (Word, Excel). Для описания количественных данных был проведен анализ характера распределения. В исследовании характер распределения количественных параметров был приближен к нормальному, для характеристики центральной тенденции рассчитывалась и приводилась средняя арифметическая величина (M), а для описания вариабельности признака – стандартное отклонение (SD). В работе данные представлены в формате « $M \pm SD$ ».

Исследование выполнялось при поддержке программы, утвержденной приказом ректора ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ №66 от 17.01.2020 г. «Об утверждении программы «Университетский научный грант» на 2020 год».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На горизонтальной гистотопограмме у плодов промежуточного плодного периода онтогенеза полость носа расширяется кзади (**рисунок 1**). По данным Н.В. Маркеевой [15], у детей грудного возраста ширина полости носа в передних отделах соответствует ширине полости носа в задних отделах, с двухлетнего возраста ширина задних отделов преобладает. Структуры наружного носа покрыты кожей, спаянной с подлежащими тканями. В мягких тканях имеется большое скопление артериальных, венозных сосудов, нервов, желез. Изнутри скелет носа покрыт слизистой оболочкой с большим количеством слизистых желез. Как видно из рисунка 1, слизистая оболочка перегородки носа хорошо выражена.

Для получения количественной характеристики перегородки носа на горизонтальных гистотопограммах были измерены такие ее морфометрические параметры, как переднезадний размер и ширина. Переднезадний размер перегородки носа у плодов промежуточного плодного периода составил $14,05 \pm 4,34$ мм (при диапазоне колебаний от 5,75 до 19,85 мм). У плодов женского пола переднезадний размер перегородки носа составил $14,81 \pm 3,02$ мм (при разбросе минимальных и максимальных показателей от 10,52 до 19,85 мм).



Примечание. Горизонтальная гистотопограмма. Окраска гематоксилином и эозином. Фото под микроскопом MicroOptix MX 1150, ок.10x/22мм., об.1. Протокол №49, плод, 21 нед., муж.

Рисунок 1. Полость носа плода: 1 – кожа, 2 – хрящ скелета носа, 3 – носовая полость, 4 – перегородка носа, 5 – слизистая перегородки носа.

Figure 1. Fetal nasal cavity: 1 – skin, 2 – cartilage of the nasal skeleton, 3 – nasal cavity, 4 – nasal septum, 5 – nasal septum mucosa.

Значение переднезаднего размера перегородки носа у плодов мужского пола составило $13,30 \pm 3,77$ мм (при диапазоне колебаний от 5,75 до 18,10 мм).

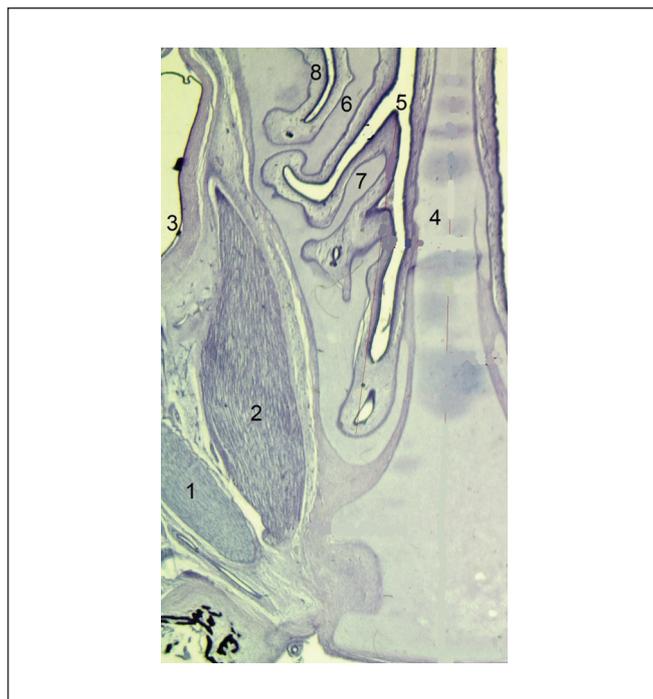
Таким образом, перегородка носа у плодов женского пола была незначительно больше аналогичного параметра плодов мужского пола.

Морфометрию ширины перегородки носа проводили на 3 уровнях: в верхней трети, в средней трети и в нижней трети. Среднее значение ширины перегородки носа в промежуточном плодном периоде онтогенеза составило $2,03 \pm 0,49$ мм (при диапазоне колебаний от 0,68 до 4,04 мм).

Как видно из **таблицы 1**, ширина перегородки носа в промежуточном плодном периоде была неодинакова. Она менялась сверху вниз, с истончением в средней трети, среднее значение составило $1,63 \pm 0,47$ мм (при разбросе минимальных и максимальных значений от 0,68 до 2,52 мм). Среднее значение ширины перегородки носа было максимальным в нижней трети и составило $2,54 \pm 0,67$ мм (при диапазоне колебаний от 1,30 до 4,04 мм).

№	Критерии	Значения
1	Ширина перегородки носа в верхней трети	$1,90 \pm 0,45$
2	Ширина перегородки носа в средней трети	$1,63 \pm 0,47$
3	Ширина перегородки носа в нижней трети	$2,54 \pm 0,67$

Таблица 1. Средние ($M \pm SD$) значения ширины перегородки носа в промежуточном плодном периоде онтогенеза (мм)
Table 1. Mean ($M \pm SD$) values of the width of the nasal septum in the intermediate fetal period of ontogenesis (mm)



Примечание. Горизонтальная гистотопограмма. Окраска гематоксилином и эозином. Фото под микроскопом MicroOptix MX 1150, ок.10x/22мм., об.1. Протокол №9, плод, 16 нед., жен.

Рисунок 2. Взаимоотношение верхнего носового хода и глазницы: 1 – латеральная прямая мышца глаза, 2 – медиальная прямая мышца глаза, 3 – глазное яблоко, 4 – перегородка носа, 5 – верхний носовой ход, 6 – средняя носовая раковина, 7 – верхняя носовая раковина, 8 – средний носовой ход.

Figure 2. The relationship of the upper nasal passage and orbit: 1 – the lateral rectus muscle, 2 – the medial rectus muscle, 3 – eyeball, 4 – nasal septum, 5 – superior nasal meatus, 6 – middle nasal concha, 7 – superior nasal concha, 8 – middle nasal meatus.

Проведен сравнительный анализ ширины перегородки носа в зависимости от пола. У плодов женского пола значение ширины перегородки носа составило $1,99 \pm 0,45$ мм (при диапазоне колебаний от 0,68 до 3,64 мм). В верхней трети значение ширины перегородки носа составило $2,32 \pm 0,29$ мм (при диапазоне колебаний от 1,89 до 2,75 мм). Ширина перегородки в средней трети составила $1,52 \pm 0,41$ мм (при диапазоне колебаний от 0,68 до 2,42 мм). В нижней трети значение ширины перегородки составило $2,12 \pm 0,56$ мм (при диапазоне колебаний от 0,70 до 3,64 мм).

У плодов мужского пола значение ширины перегородки носа составило $2,06 \pm 0,54$ мм (при вариативном диапазоне от 0,90 до 4,04 мм). В верхней трети значение ширины перегородки носа составило $2,76 \pm 0,46$ мм (при диапазоне колебаний от 1,30 до 4,04 мм). Ширина перегородки в средней трети составила $1,74 \pm 0,41$ мм (при значительном разбросе минимальных и максимальных значений от 1,10 до 2,52 мм). Среднее значение ширины перегородки в нижней трети составило $1,69 \pm 0,39$ мм (при диапазоне колебаний от 0,90 до 2,60 мм).

Таким образом, ширина перегородки носа в верхней, нижней трети у плодов мужского и женского пола практически равна. В средней трети ширина перегородки носа у плодов женского пола меньше на 0,22 мм.

По формуле расчета площади треугольника определяли площадь правого и левого общих носовых

ходов. Так, площади правого и левого общих носовых ходов были равны, что составило $6,14 \pm 1,83 \text{ мм}^2$ и $6,15 \pm 1,79 \text{ мм}^2$ (при диапазоне колебаний от 2,25 до $10,40 \text{ мм}^2$). У плодов мужского пола площадь правого общего носового хода составила $5,78 \pm 1,73 \text{ мм}^2$ (при диапазоне колебаний от 2,25 до $9,48 \text{ мм}^2$). Площадь левого общего носового хода составила $5,81 \pm 1,71 \text{ мм}^2$ (при вариативном диапазоне от 2,30 до $9,54 \text{ мм}^2$). У плодов женского пола площадь правого общего носового хода составила $6,15 \pm 1,78 \text{ мм}^2$ (при диапазоне колебаний от 3,70 до $10,40 \text{ мм}^2$). Площадь левого общего носового хода составила $6,14 \pm 1,87 \text{ мм}^2$ (при вариативном диапазоне от 3,70 до $10,20 \text{ мм}^2$).

Таким образом, статистически значимых половых различий в значении площади правого и левого общих носовых ходов не выявлено. Отсутствие билатеральных различий отмечается также в высоте и ширине хоан у детей раннего возраста [12].

В пренатальном периоде онтогенеза человека носовая полость отделена от глазницы тонкой пластинкой решетчатой кости (рисунок 2).

На горизонтальных гистотопограммах в начале исследуемого периода – в 14 недель гестации – в общий носовой ход выступают носовые раковины. Указанные сроки согласуются с данными Е.Н. Миновой [16]: «...к 15–16 неделям гестации уже хорошо сформированы нижняя, средняя и верхняя носовые раковины». Согласно исследованиям К.К. Баранова [17], уже в 8 недель развития зачатки носовых раковин принимают свое окончательное положение, а в срок 17–18 недель начинаются процессы оссификации предшественника нижней носовой раковины.

Как видно из рисунка 2, верхняя и средняя носовые раковины исходят от решетчатой кости, в своем начальном отделе имеют сужение, постепенно расширяются и приобретают каплевидную форму. Носовые раковины покрыты со всех сторон слизистой оболочкой. Верхняя носовая раковина короткая, узкая, в своем свободном отделе имеет заострение. Средняя носовая раковина более массивна, частично перекрывает носовой ход. Согласно Н.Б. Кузнец [18], средняя носовая раковина в носовом ходе направлена вниз и медиально, в 12 недель имеет переднезадний размер 4,50 мм. В промежуточном плодном периоде онтогенеза переднезадний размер правой средней носовой раковины составил $12,35 \pm 3,76 \text{ мм}$ (при диапазоне колебаний от 4,05 до $17,10 \text{ мм}$). Переднезадний размер левой средней носовой раковины составил $11,96 \pm 3,69 \text{ мм}$ (при вариативном диапазоне от 2,95 до $16,96 \text{ мм}$). На **диаграмме 1** проведен сравнительный анализ переднезаднего размера средней носовой раковины у плодов мужского и женского пола.

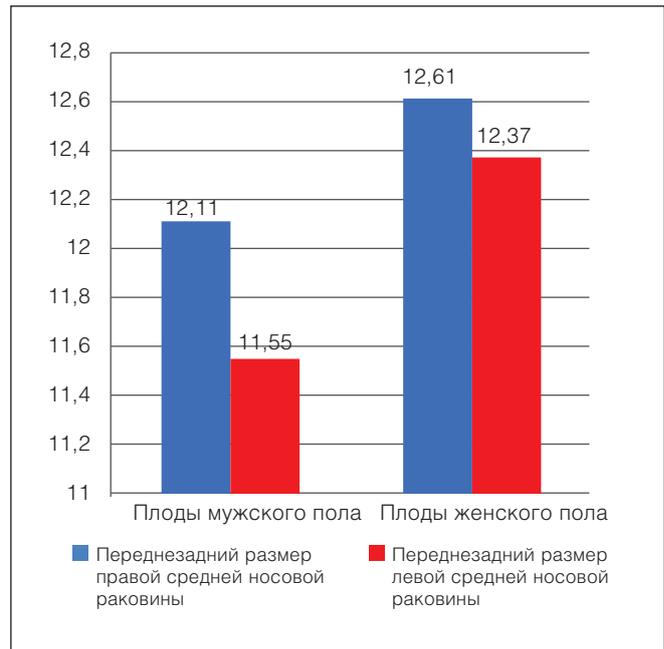


Диаграмма 1. Переднезадний размер средней носовой раковины у плодов мужского и женского пола в промежуточном плодном периоде онтогенеза (мм).

Diagram 1. The anterior-posterior size of the middle nasal concha in male and female fetuses in the intermediate fetal period of ontogenesis (mm).

Таким образом, у плодов женского пола переднезадний размер правой и левой средних носовых раковин больше, чем у плодов мужского пола.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В промежуточном плодном периоде происходит становление качественной и количественной макромикроскопической анатомии носовой полости. Определяются все основные структуры: перегородка носа, носовые раковины, слизистая оболочка, сосуды. Начинают формироваться половые различия, отсутствуют билатеральные различия. Количественная характеристика структур носовой полости у плодов может служить обоснованием раннего хирургического вмешательства при атрезии хоан. Сегодня этот вопрос не находит общих позиций, поскольку одни оториноларингологи выступают за раннюю (5–9 месяцев постнатального онтогенеза) коррекцию, другие же возражают против ранних сроков оперативного лечения [19, 20].

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Marchenko NP, Shevchenko EA. Cat scream syndrome: prenatal ultrasound findings. *Prenatal diagnosis*. 2017;16(3):265-270. (In Russ.). [Марченко Н.П., Шевченко Е.А. Синдром Лежена («кошачье крика»): пренатальные ультразвуковые находки. *Пренатальная диагностика*. 2017;16(3):265-270]. doi: 10.21516/2413-1458-2017-16-3-265-270

2. Medvedev MV, Sosnyuk VA. Prenatal diagnosis of rare congenital malformations and syndromes. XXXV. Cornelia de Lange syndrome. *Prenatal diagnosis*. 2009;8(3):203-207. (In Russ.). [Медведев М.В., Сосынюк В.А. Пренатальная диагностика редких врожденных пороков и синдромов. XXXV. Синдром Корнелии де Ланге. *Пренатальная диагностика*. 2009;8(3):203-207].
3. Marchenko NP, Shevchenko EA, Rozhkova TV, Boldyreva OV. Prenatal diagnosis of Treacher Collins syndrome (maxillofacial

- dysostosis). *Prenatal diagnosis*. 2017;16(1):75-78. (In Russ.). [Марченко Н.П., Шевченко Е.А., Рожкова Т.В., Болдырева О.В. Пренатальная диагностика синдрома Тричера Коллинза (челюстно-лицевой дизостоз). *Пренатальная диагностика*. 2017;16(1):75-78]. doi: 10.21516/2413-1458-2017-16-1-75-78
4. Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42:193-205.
 5. Kotova EN, Bogomil'skiy MR. Transnasal endoscopic surgery of congenital choanal atresia in children. *Bulletin of RSMU*. 2015;3:41-43. (In Russ.). [Котова Е.Н., Богомилский М.Р. Трансназальная эндоскопическая хирургия врожденной атрезии хоан у детей. *Вестник РГМУ*. 2015;3:41-43].
 6. Tikhomirova IA. Syndrome of violation of nasal breathing in children: diagnosis and choice of treatment tactics. *The Doctor*. 2012;4:26-31. (In Russ.). [Тихомирова И.А. Синдром нарушения носового дыхания у детей: диагностика и выбор лечебной тактики. *Врач*. 2012;4:26-31].
 7. Piskunov VS. Anatomical features of the structure and shape of the choanas. *Russian Rhinology*. 2006;1:33-34. (In Russ.). [Пискунов В.С. Анатомические особенности строения и формы хоан. *Российская ринология*. 2006;1:33-34].
 8. Piskunov GZ. Anatomy of the nose and paranasal sinuses. *Klin. rinologiya*. М.: МИА, 2017:49-103. (In Russ.). [Пискунов Г.З. Анатомия носа и околоносовых пазух. *Клиническая ринология*. М.: МИА, 2017: 49-103].
 9. Khrappo NS. The nose in the whole skull system. Samara: SamGMU, 1999. (In Russ.). [Храппо Н.С. Нос в системе целого черепа. Самара: СамГМУ, 1999].
 10. Holt GR. Nasal region. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2009, Aug;615-619.
 11. Chkadua TZ, Ivanova MD, Daminov RO, et al. Restoration of nasal breathing and elimination of deformity of the osteochondral part of the nose in a patient with right-sided choanal atresia and congenital left-sided cleft lip and palate. *Stomatology*. 2016;95(1):35-39. (In Russ.). [Чкадуа Т.З., Иванова М.Д., Даминов Р.О. и др. Восстановление носового дыхания и устранение деформации костно-хрящевого отдела носа у пациента с правосторонней атрезией хоан и врожденной левосторонней расщелиной губы и неба. *Стоматология*. 2016;95(1):35-39]. doi: 10.17116/stomat201695135-39
 12. Gayvoronskiy IV, Markeyeva MV, Aleshkina YuA, Tarasova NV. Characteristics of the structures of the posterior parts of the nasal cavity in the age aspect in children. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(3):9-15. (In Russ.). [Гайворонский И.В., Маркеева М.В., Алешкина Ю.А., Тарасова Н.В. Характеристика структур задних отделов полости носа в возрастном аспекте у детей. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(3):9-15]. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-9-15
 13. Gayvoronskiy IV. Features of the structure of intranasal structures in lepto-, meso- and platyrins. *Morphology*. 2010;137(4):51-52. (In Russ.). [Гайворонский И.В. Особенности строения внутриносовых структур у лепто-, мезо- и платиринов. *Морфология*. 2010;137(4):51-52].
 14. Bruyaka RA. Endonasal endoscopic surgery for some diseases of the paranasal sinuses in children. *Russian Otorhinolaryngology*. 2012;4(59):26-29. (In Russ.). [Бруйка Р.А. Эндоназальная эндоскопическая хирургия при некоторых заболеваниях околоносовых пазух у детей. *Российская оториноларингология*. 2012;4(59):26-29].
 15. Markeyeva MV, Aleshkina OYu, Tarasova NV, Gayvoronskiy IV. Anatomical features of the structure of the ethmoid labyrinth and the structure of the nasal cavity in childhood. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2020;4(72):95-99. (In Russ.). [Маркеева М.В., Алешкина О.Ю., Тарасова Н.В., Гайворонский И.В. Анатомические особенности строения решетчатого лабиринта и структур полости носа в детском возрасте. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020;4(72):95-99].
 16. Minova EN, Khmeleva AV, Volodeyev AV, et al. Embryogenesis of the lateral wall of the nose and lacrimal ducts from 4 to 20 weeks. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2016;4:15-18. (In Russ.). [Минова Е.Н., Хмелева А.В., Володеев А.В. и др. Эмбриогенез латеральной стенки носа и слезоотводящих путей с 4 по 20 неделю. *Университетская медицина Урала*. 2016;4:15-18].
 17. Baranov KK, Zyabkin IV, Pikhurovskaya AA, Bogomil'skiy MR. Anatomical features of inferior turbinate hypertrophy in children. *Head and Neck Journal*. 2019;7(3):23-27. (In Russ.). [Баранов К.К., Зябкин И.В., Пихуровская А.А., Богомилский М.Р. Анатомические особенности гипертрофии нижних носовых раковин у детей. *Голова и шея*. 2019;7(3):23-27].
 18. Kuznyak NB, Boychuk OM, Protsak TV, Bambulyak AV. The development of nasal conchas in the pre-fetal period of human ontogenesis. *Ukrayins'kyu morfolohichnyu al'manakh*. 2012;10(4):56-58. [Кузник Н.Б., Бойчук О.М., Процак Т.В., Бамбуляк А.В. Развитие носовых раковин в передплодовом периоде онтогенезу людини. *Український морфологічний альманах*. 2012;10(4):56-58].
 19. Mikhaylov YuKh. Some theoretical and methodological problems modern rhinology. *Voyenno-meditsinskiy zhurnal*. 2013;27(6):52-56. (In Russ.). [Михайлов Ю.Х. Некоторые теоретические и методологические проблемы современной ринологии. *Военно-медицинский журнал*. 2013;27(6):52-56].
 20. Bicsak A, Vasvari G, Patonay L. The relations of the development of the nasomaxillary complex and nasal septal deviation. *I-st Jeint Muting of EACA and AACA*. 2003;July 7-11:139-140.

УДК 616-7/-78+616.21/.216-089
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-14-19

Определение необходимых условий для выполнения робот-ассистированных операций в полости носа

О.В. Мареев, Г.О. Мареев, Д.Д. Цымбал, О.И. Афонина
ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (Саратов, Россия)

Аннотация

Цель — определить необходимые условия для выполнения робот-ассистированных операций в полости носа.

Материал и методы. Проведены исследования перемещения эндоскопа в пространстве путем измерений по данным компьютерной томографии высокого разрешения (50 КТ околоносовых пазух). Томограммы подбирались случайным образом из числа пациентов лор-клиники Саратовского ГМУ. Основные параметры, характеризующие перемещение эндоскопа в полости носа в заданных нами условиях, — величина его линейного смещения от точки входа и угол отклонения, измеренные в трех плоскостях — фронтальной, сагиттальной и горизонтальной, при условии прохождения плоскостей этих срезов через точку входа при различных операциях. Были проведены измерения перемещений эндоскопа в пространстве при помощи изготовленной нами системы оптического трекинга и специализированного программного обеспечения. Проводились измерения на черепах и их моделях, силиконовой модели тренажера для эндоскопического осмотра K. Storz 723128, а также при проведении реальных эндоскопических вмешательств на околоносовых пазухах. Исследования были объединены по группам, согласно стандартным протоколам эндоскопических операций, проводимых эндоназально: «Передняя этмоидотомия», «Задняя этмоидотомия», «Фронтотомия», «Гайморотомия», «Сфенотомия», «Аденотомия».

Результаты. Установлены основные характеристики перемещения эндоскопа в полости носа при заданной точке входа в области носдри — максимальное линейное и угловое его смещение при проведении различных типов FESS хирургических вмешательств для взрослых лиц.

Результаты могут служить основными критериями разработки специализированного робота-ассистента, держащего и перемещающего эндоскоп в пространстве при проведении FESS.

Ключевые слова: FESS; робот-ассистированная хирургия; эндоскопия; придаточные пазухи носа.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Мареев О.В., Мареев Г.О., Цымбал Д.Д., Афонина О.И.
Определение необходимых условий для выполнения робот-ассистированных операций в полости носа. *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(1):14-19. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-14-19

Сведения об авторах

Мареев О.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии. ORCID: 0000-0002-7240-5651

E-mail: ovmareew@mail.ru

Мареев Г.О. — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии.

ORCID: 0000-0002-5906-8080

E-mail: dr-mareev@mail.ru

Цымбал Д.Д. — аспирант кафедры оториноларингологии.

ORCID: 0000-0001-7483-3150

E-mail: denonlp@yandex.ru

Афонина О.И. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии.

ORCID: 0000-0002-5118-1812

E-mail: novosti999@rambler.ru

Автор для переписки

Цымбал Денис Дмитриевич

Адрес: Саратовский государственный медицинский университет, ул. Б. Казачья, 112, г. Саратов, Россия, 410012.

E-mail: denonlp@yandex.ru

КТ — компьютерная томография; FESS — Functional Endoscopic Sinus Surgery.

Рукопись получена: 23.01.2021

Рецензия получена: 03.02.2021

Решение о публикации принято: 10.02.2021

Assessment of the necessary conditions for robot-assisted surgery in the nasal cavity

Oleg V. Mareev, Gleb O. Mareev, Denis D. Tsymbal, Olga I. Afonina
Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Saratov, Russia)

Abstract

Objectives - to determine the necessary conditions for performing robot-assisted operations in the nasal cavity.

Material and methods. We have investigated the movement of an endoscope in space by measurements based on high-resolution computed tomography (CT) data. A total of 50 CT scans of the paranasal sinuses were used for this purpose. The tomograms were randomly selected from among the patients of the ENT clinic of the Saratov State Medical University. The main parameters characterizing the movement of the endoscope in the nasal cavity under the conditions set by us are the magnitude of its linear displacement from the entry point and the angle of its deviation, measured in three planes - frontal, sagittal and horizontal, provided

that the planes of these sections pass through the entry point during various operations. To control these measurements, we detected the displacements of the endoscope in space using an optical tracking system we made, as well as specialized software designed specifically for the purpose of optical tracking. With the help of this device, measurements were carried out on the skulls and their models, the silicone model for endoscopic examination K. Storz 723128, as well as during real endoscopic operations on the paranasal sinuses. All studies were combined into groups according to the standard protocols of endoscopic operations performed endonasally: "Anterior ethmoidotomy", "Posterior ethmoidotomy", "Frontotomy", "Sinusotomy", "Sphenotomy", "Adenotomy".

Results. The main characteristics of the movement of the endoscope in the nasal cavity at a given entry point in the nostril area were established - its maximum linear and angular displacement during various types of FESS interventions for adults.

The results obtained by us can serve as the main criteria for the development of a specialized robot assistant that holds and moves the endoscope in space during FESS.

Keywords: FESS, robot-assisted surgery, endoscopy, paranasal sinuses.

Citation

Mareev OV, Mareev GO, Tsymbal DD, Afonina OI. **Assessment of the necessary conditions for robot-assisted surgery in the nasal cavity.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(1):14-19. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-14-19

Information about authors

Oleg V. Mareev – PhD, Professor, the Head of the Department of otorhinolaryngology. ORCID: 0000-0002-7240-5651
E-mail: ovmareew@mail.ru

Gleb O. Mareev – PhD, Professor, Department of otorhinolaryngology. ORCID: 0000-0002-5906-8080
E-mail: dr-mareev@mail.ru

Denis D. Tsymbal – Postgraduate of the Department of otorhinolaryngology. ORCID: 0000-0001-7483-3150
E-mail: denonlp@yandex.ru

Olga I. Afonina – PhD, Associate professor, Department of otorhinolaryngology. ORCID: 0000-0002-5118-1812
E-mail: novosti999@rambler.ru

Corresponding Author

Denis D. Tsymbal
Address: Saratov State Medical University, 112 B. Kazachiya st., Saratov, Russia, 410012.
E-mail: denonlp@yandex.ru

Received: 23.01.2021

Revision Received: 03.02.2021

Accepted: 10.02.2021

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопические операции на полости носа и околоносовых пазухах широко вошли в практику современных оториноларингологов. Со времен осмотра полости носа Альфредом Хиршманом в 1901 году [1] технологические достижения сделали возможным появление соответствующей техники и философии функциональной эндоскопической хирургии околоносовых пазух (FESS). В 1960-х годах Гарольд Хопкинс предложил конструкцию эндоскопа на стержневых линзах, который давал больше света и имел значительно лучшее разрешение, чем предыдущие конструкции. Система стержневой оптики Хопкинса считается поворотным моментом в эндоскопии [2]. Основные принципы техники эндоскопической эндоназальной хирургии были разработаны в 1970-х годах австрийскими хирургами Хайнцем Штаммбергером и Вальтером Мессерклингером [3, 4] для лечения хронического синусита, резистентного к медикаментозному лечению. В 1985 году доктор Дэвид Кеннеди (прошедший обучение у этих двух хирургов) был первым автором, использовавшим термин «функциональная эндоскопическая хирургия околоносовых пазух» (functional endoscopic sinus surgery, далее FESS) [5]. Эта хирургическая техника произвела революцию в ринологии, превратив открытые нефункциональные операции в малоинвазивную хирургию, предназначенную для восстановления функциональной и физиологической вентиляции носовых пазух. Совершенствование оперативных техник, методик и эндоскопического оборудования впоследствии позволило расширить возможности FESS на опухоли основания черепа и черепных ямок. Однако эти обширные операции ограничены новыми осложнениями (кровотечение и утечка спинномозговой жидкости), требующими одновременного использования нескольких инструментов (эндоскопа, аспирации, захватывающих щипцов, коагуляции). Традиционное выполнение FESS даже при рутинных операциях на околоносовых пазухах сопряжено с теми же ограничениями, связанными с оперированием одной рукой. Чтобы преодолеть эти ограничения, рядом авторов [6, 7] была предложена бимануальная техника, или «хирургия в четыре руки». Она позволяет проводить FESS командой из двух хирургов с использованием нескольких инструментов, введенных через две ноздри. Эта техника иллюстрирует

возможность работы с более чем двумя инструментами в полости носа, но имеет ряд значительных недостатков: метод плохо воспроизводится, не очень эргономичен, и для его реализации требуется наличие двух одинаково опытных хирургов [8].

В настоящее время известны различного рода устройства, предназначенные для удержания хирургических инструментов или эндоскопа и позиционирования их в пространстве при выполнении различных оперативных вмешательств, как правило, лапароскопических или эндоскопических. Все подобные устройства можно разделить на пассивные и активные. Пассивные устройства предназначены только для удержания хирургического инструментария (например, эндоскопа) в заданном положении. Для изменения их положения в пространстве необходимо непосредственное участие человека. Примером пассивных устройств могут служить выпускающиеся малыми сериями механизмы Point Setter (K. Storz, Германия), Strong Arm System (Mediflex Surgical Product, США) и ряд других подобных устройств [9].

Активные устройства способны не только удерживать хирургический инструмент в заданной позиции, но и изменять его положение без непосредственного воздействия на сам механизм человека, подчиняясь его дистанционным командам, фактически являясь роботизированным манипулятором. Хирургия с применением подобных устройств во время оперативного вмешательства называется робот-ассистированной. Наибольшую известность в данной области получила хирургическая система da Vinci (Intuitive Surgical, США). Разработанная в 90-е годы XX века система пережила период внедрения в широкую клиническую практику и лишь к 2010 году прочно заняла лидирующее место в определенных отраслях медицины как незаменимый помощник в проведении ряда оперативных вмешательств. В настоящее время эта система широко используется для проведения хирургических вмешательств на самых различных органах человека. В литературе были сообщения об использовании ее трансназально для хирургии передней черепной ямки [10], а также для комбинированного трансназального и трансорального доступа [11]. Но поскольку изначально система была предназначена для ассистирования при лапароскопических операциях в брюшной полости, применять ее в ринологии практически невозможно.

Значительные размеры и общая компоновка системы da Vinci не позволяют использовать ее для FESS [12].

В литературе встречаются также данные о различных экспериментальных установках, создаваемых для проведения робот-ассистированной FESS. Так, имеются данные об использовании для этой цели лапароскопического ассистента Soloassist II (AKTORmed, США) [13], модификациях роботизированной стойки Aesop (часть серийно выпускавшегося и сертифицированного к ограниченному использованию в США хирургического комплекса Zeus, Computer motion, США; в настоящее время не выпускается, работы над ней прекращены в 2002 г.) [14]. Работа [12] также содержит достаточно полный обзор имеющихся на сегодняшний день экспериментальных конструкций для робот-ассистированной FESS.

В подавляющем большинстве экспериментальных работ в этой области не используются какие-либо анатомические измерения. Авторы робот-ассистированных систем, будучи специалистами технического профиля, мало внимания обращают на специфические особенности эргономики FESS, в результате эти конструкции не всегда соответствуют своему назначению, а дальнейшее использование их на практике затруднено или невозможно.

Объединяющей все роботизированные конструкции общей проблемой является создание систем, использующих понятие «точки входа», или «точки вращения» (англ. rotation point, rotation center). Точка вращения является местом проникновения инструмента в тело человека — через естественное отверстие либо через прокол, сделанный троакаром. При этом поверхность кожи будет являться точкой вращения инструмента, который ни при каких условиях не может переместиться из этой точки, так как смещение от этой точки приведет к тяжелой травме с разрывом кожных покровов [15]. Это утверждение справедливо для лапароскопической хирургии. Для FESS точкой вращения будет являться точка, расположенная в плоскости ноздри и в ее геометрическом центре.

ЦЕЛЬ

Проведение ряда измерений, точно описывающих необходимый объем движений при выполнении FESS, является весьма актуальной задачей, так как создает основные предпосылки для создания робот-ассистированных систем.

В дальнейшей работе мы будем исходить из предположения, что при проведении робот-ассистированного вмешательства хирург манипулирует хирургическими инструментами, используя обе руки; оперирует сидя; робот-ассистент удерживает эндоскоп и манипулирует им в полости носа, находясь позади головы пациента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведены исследования перемещения эндоскопа в пространстве путем

измерений по данным компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. Всего для этой цели использовалось 50 КТ околоносовых пазух, выполненных на конусном томографе высокого разрешения iCAT (США) с разрешением вокселя, равным 0.3 мм. Томограммы были подобраны случайным образом из числа пациентов лор-клиники Саратовского ГМУ, что исключает предвзятость исследования в отношении определенных краниотипов и других особенностей строения черепа. Для измерений использовалась программа Sante Dicom Viewer, в которой отмечалась точка входа, расположенная в плоскости ноздри и в ее геометрическом центре, а затем откладывались отрезки до конечных точек, достигаемых дистальным концом эндоскопа во время проведения того или иного оперативного вмешательства с использованием программных инструментов Measure Distance и Measure Angle. Основные параметры, характеризующие перемещение эндоскопа в полости носа в заданных нами условиях, — это величина его линейного смещения от точки входа и угол его отклонения, измеренные в трех плоскостях — фронтальной, сагитальной и горизонтальной, при условии прохождения плоскостей этих срезов через точку входа. Измерения проводились на каждой половине носа отдельно, таким образом необходимое полное смещение в горизонтальной плоскости составит удвоенное максимальное угловое смещение, измеренное в этой плоскости.

Для контроля указанных измерений нами были проведены измерения перемещений эндоскопа в пространстве при помощи изготовленной нами системы оптического трекинга. Устройство для оптического трекинга содержит 3 инфракрасных светодиода Osram SFH485P, питающихся от литиевого элемента CR2032. Элементы устройства собраны в пластиковом корпусе, выполненном по технологии 3D печати и имеющем специальную геометрию расположения светодиодов. Корпус устройства имеет стандартный байонетный разъем для фиксации на эндоскопе типа K. Storz. Внешний вид устройства приведен на **рисунке 1**.

Для проведения трекинга нами использовалась веб-камера Logitech HD Pro Webcam C920, из которой был удален ИК-фильтр, и программное обеспечение Free Track и Open Track. Использование ИК-диодов в

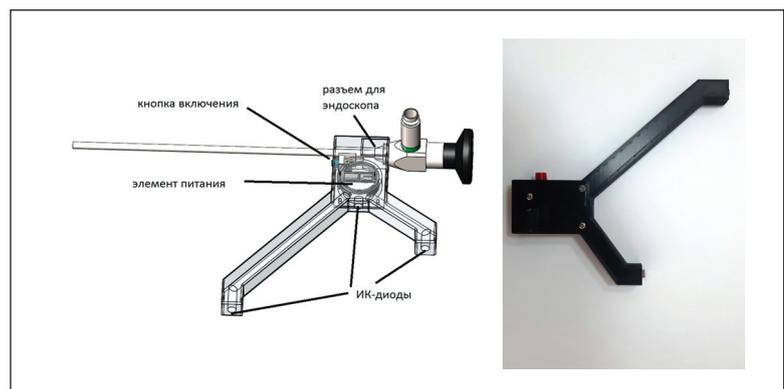


Рисунок 1. Изготовленная нами система оптического трекинга для проведения измерений перемещения эндоскопа в пространстве.

Figure 1. An optical tracking system manufactured by us for measuring the movement of the endoscope in space.



Рисунок 2. Использование системы оптического трекинга для определения характеристик движения эндоскопа в полости носа в модельном опыте.

Figure 2. The use of an optical tracking system to determine the characteristics of the endoscope movement in the nasal cavity in a model.

устройстве оптического трекинга совместно с подобной камерой позволяет проводить исследования даже при значительной освещенности помещения. Это программное обеспечение предназначено специально для целей оптического трекинга при помощи подобных устройств и имеет функции логирования, что позволяет получить файл, содержащий таблицу перемещений объекта трекинга в пространстве. Эти данные использовались нами в электронной таблице для вычисления максимальных значений показателей перемещения

эндоскопа. При указании начального положения эндоскопа выбирался эндоскоп, расположенный в точке входа и ориентированный плоскостями относительно положения черепа или модели в пространстве, схожего с положением черепа на томограмме. С помощью указанного устройства проводились измерения на черепах и их моделях (**рисунок 2**), силиконовой модели тренажера для эндоскопического осмотра K. Storz 723128, а также при проведении реальных эндоскопических вмешательств на околоносовых пазухах.

Исследование проводилось при проведении эндоскопических оперативных вмешательств пациентам лор-клиники Саратовского ГМУ по поводу различных заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Всего таким образом проведено 45 различных оперативных вмешательств. КТ этих больных не использовались для измерений по предыдущей методике. Следует отметить, что для всех видов исследований подбирались больные старше 16 лет, то есть исследование проведено на взрослых лицах и его результаты справедливы для данной возрастной категории. Проведение такого исследования на детях различного возраста в различные периоды роста и формирования лицевого скелета должно являться предметом отдельного исследования и не рассматривается в пределах данной работы.

Все исследования были объединены по группам, согласно стандартным протоколам эндоскопических операций, проводимых эндоназально: «Передняя этмоидотомия», «Задняя этмоидотомия», «Фронтотомия», «Гайморотомия», «Сфенотомия», «Аденотомия».

		Передняя этмоидотомия	Фронтотомия	Гайморотомия	Задняя этмоидотомия	Сфенотомия	Аденотомия
Угол отклонения в сагиттальной плоскости, град	M	38,67	36,77	27,61	27,05	24,66	1,64
	σ	8,37	7,33	5,61	5,08	4,67	0,81
	max	56,40	52,60	37,60	35,10	31,70	4,20
	min	22,40	25,00	19,30	21,30	19,60	0,00
Угол отклонения в фронтальной плоскости, град	M	13,08	12,07	27,88	15,45	9,25	0,90
	σ	3,30	3,45	6,70	4,19	2,65	15,70
	max	18,50	20,40	41,10	23,50	14,60	26,00
	min	6,60	6,60	19,20	8,10	4,30	71,60
Угол отклонения в горизонтальной плоскости, град	M	14,21	13,77	14,09	10,25	6,27	1,62
	σ	3,04	3,08	2,86	2,43	1,56	0,71
	max	19,20	20,60	20,50	20,10	10,00	4,00
	min	9,00	8,50	10,00	6,90	3,50	1,00
Смещение в сагиттальной плоскости, мм	M	35,01	41,93	46,66	54,41	63,86	72,05
	σ	6,88	7,70	8,53	9,71	10,89	11,78
	max	46,34	56,94	58,85	66,34	75,33	87,33
	min	26,05	32,16	36,88	41,96	51,38	60,00
Смещение в фронтальной плоскости, мм	M	20,18	25,97	21,91	27,80	29,97	1,53
	σ	4,61	5,14	4,61	5,47	6,03	1,00
	max	27,50	39,10	33,21	37,14	39,12	5,30
	min	10,60	20,24	14,43	20,24	21,12	0,00
Смещение в горизонтальной плоскости, мм	M	29,71	36,31	43,59	51,72	59,58	71,86
	σ	5,65	6,66	7,68	8,92	10,28	11,76
	max	42,37	47,55	55,31	64,86	75,40	87,33
	min	20,60	23,37	30,95	39,44	50,11	60,00

Таблица 1. Данные измерения перемещения эндоскопа при различных видах эндоскопических эндоназальных хирургических вмешательств, полученные при измерениях по КТ (жирным шрифтом выделены максимальные значения среди углов отклонения эндоскопа в различных плоскостях, а также показано максимальное линейное смещение эндоскопа).

Table 1. Measurement data of endoscope displacement for various types of endoscopic endonasal surgical interventions, obtained by CT measurements (boldface numerals indicate the maximum values among the angles of endoscope deflection in different planes, and also show the maximum linear displacement of the endoscope).

	Угол отклонения в сагиттальной плоскости (при передней этмоидотомии)			Угол отклонения в горизонтальной плоскости (при фронтотомии)			Линейное смещение (при аденотомии)		
	Max, град	M, град	σ	Max, град	M, град	σ	Max, мм	M, мм	σ
по данным КТ	56,40	38,67	8,37	20,60	13,77	3,08	87,33	71,86	11,76
трекинг на черепахе	52,36	38,45	8,85	16,40	12,75	5,05	86,40	73,55	12,85
трекинг при операции	49,78	34,32	8,42	16,85	12,54	4,55	85,80	70,85	12,54

Таблица 2. Сравнение данных о перемещении эндоскопа, полученных путем измерений по КТ, с данными, полученными путем оптического трекинга при имитации операций на черепахе и при выполнении реальных оперативных вмешательств.

Table 2. Comparison of the data on the endoscope movement obtained by CT measurements with the data obtained by optical tracking when simulating operations on the skulls, and when performing real surgical interventions.

Аденотомия внесена нами в список оперативных вмешательств, потому что она, хотя и не является FESS, в современной практике выполняется обычно под контролем эндоскопа, при этом часто применяется эндоназальный способ эндоскопического контроля. В ходе выполнения оперативных вмешательств измерения проведены при выполнении передней этмоидотомии (10 случаев), задней этмоидотомии (4), фронтотомии (4), гайморотомии (12), сфенотомии (5), аденотомии (10). При этом в процессе одной операции могли сочетаться различные типы выделенных нами для исследования эндоскопических операций.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались при помощи Microsoft Excel 2013 и Statsoft Statistica 6.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования основных характеристик движения эндоскопа в полости носа при проведении FESS по данным КТ приведены в **таблице 1**.

В таблице приведены средние значения, полученные при этих измерениях, среднее квадратичное отклонение, максимальные и минимальные величины, которые необходимы для статистического сравнения данных, а также необходимые для окончательных выводов данные о максимальном угловом отклонении и линейном смещении в каждой плоскости. Графически

результаты исследования представлены в виде углов смещения при различных вариантах эндоскопических хирургических вмешательств на лепестковой диаграмме (**рисунок 3**). На этой диаграмме хорошо заметно, при каких хирургических вмешательствах и в какой плоскости наблюдается наибольшее отклонение.

В **таблице 2** приведены результаты модельных опытов и хирургических вмешательств и их статистическое сравнение с данными, полученными при измерениях по КТ.

В таблице приводятся только данные, необходимые для дальнейшей работы и выбранные с учетом максимального результата исследований, полученных по КТ. Статистическое сравнение проведено нами по критерию Стьюдента, учитывая, что это независимые выборки с нормальным распределением. Результаты этих исследований не отличаются статистически значимо от исследований, проведенных нами по КТ (при $p=0,05$). При этом средняя величина угловых отклонений при реальных операциях несколько меньше, чем измеренная по данным КТ: влияет сложная геометрия полости носа и наличие мягких тканей, что ограничивает движения эндоскопа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование позволяет установить основные характеристики перемещения эн-

доскопа в полости носа при заданной точке входа в области ноздри – максимальное линейное и угловое его смещение при проведении различных типов FESS хирургических вмешательств для взрослых лиц. Подобное исследование перемещения эндоскопа схоже по результатам с представленными в [13] и [14], однако оно проводилось при помощи систем оптического трекинга (в модельных опытах и при проведении реальных оперативных вмешательств), а также по данным КТ.

Результаты измерений по КТ в полной мере отражают происходящее перемещение эндоскопа при реальных

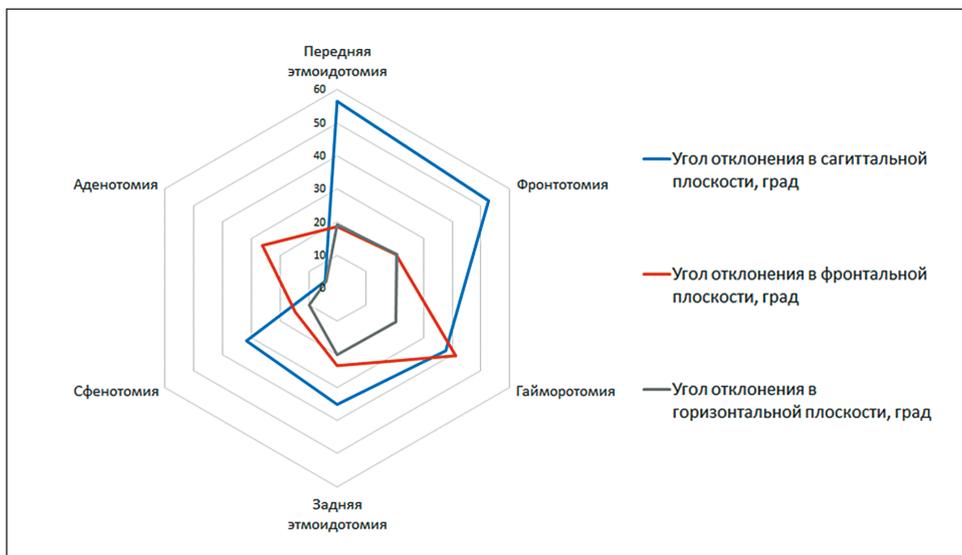


Рисунок 3. Результаты исследования, представленные в виде углов смещения при различных вариантах эндоскопических хирургических вмешательств на лепестковой диаграмме.

Figure 3. The results of the study, presented as angles of displacement for various options for endoscopic surgery on a radar diagram.

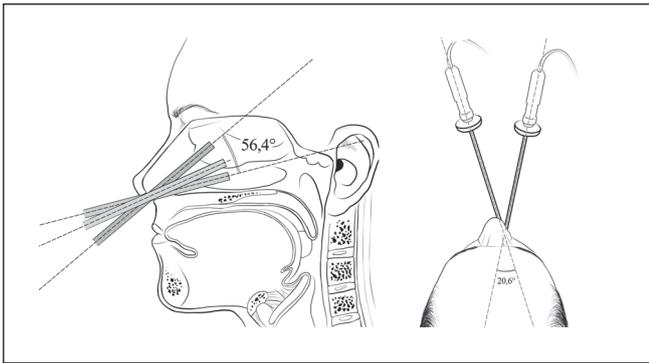


Рисунок 4. Угловые смещения, которые должно обеспечивать роботизированное устройство, следующие: в сагиттальной плоскости – $56,4^\circ$ и удвоенное смещение по горизонтальной плоскости (так как каждое измерение сделано по одной половине полости носа) – $20,6 \times 2 = 41,2^\circ$.

Figure 4. The angular displacements that the robotic device must provide should be as follows: in the sagittal plane – $56,4^\circ$, and doubled displacement along the horizontal plane (since each measurement is made on one half of the nasal cavity) – $20,6 \times 2 = 41,2^\circ$.

операциях и их имитации на черепах и моделях, так как значимые статистические различия между результатами, полученными этими методами измерений, отсутствуют. Линейное смещение эндоскопа выбирается максимальное из всех измеренных, так как за это перемещение отвечает обычно одна ось роботизированного устройства, соответственно это 87,33 мм (при проведении аденотомии). Угловые смещения, которые должно обеспечивать роботизированное устройство, следующие: в сагиттальной плоскости – $56,4^\circ$ и удвоенное смещение по горизонтальной плоскости (так как каждое измерение сделано по одной половине полости носа) – $20,6 \times 2 = 41,2^\circ$ (рисунок 4).

Учитывая заданное нами расположение роботизированного устройства, смещения во фронтальной плоскости являются интегрированным показателем угловых перемещений в двух предыдущих плоскостях. Отсутствие статистических различий между полученными различными способами данными о перемещении эндоскопа в полости носа говорит о достаточном сходстве этих данных между собой и подтверждает их достоверность. Таким образом, можно считать, что полученные нами данные о предельных перемещениях эндоскопа в полости носа достаточно точны и репрезентативны и могут быть использованы в дальнейшей разработке хирургического робота-ассистента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Были установлены основные характеристики траектории перемещения эндоскопа в пространстве при FESS путем измерений по данным КТ высокого разрешения, с использованием оптического трекинга положения эндоскопа в пространстве в модельных опытах на моделях полости носа и черепах, а также при проведении эндоскопических хирургических вмешательств на полости носа и околоносовых пазухах у взрослых лиц.

Результаты исследования движения эндоскопа в полости носа, полученные нами различными способами, статистически значимо не отличаются и могут служить основными критериями разработки специализированного робота-ассистента, держащего и перемещающего эндоскоп в пространстве при проведении FESS. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hirschmann A. Endoscopy of the nose and its accessory sinuses. *The Laryngoscope*. 1903;13(10):810. doi: 10.1288/00005537-190310000-00015
- Tajudeen BA, Kennedy DW. Thirty years of endoscopic sinus surgery: What have we learned? *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2017;3(2):115-121. doi: 10.1016/j.wjorl.2016.12.001
- Messerlinger W. Endoscopy of the nose. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1978.
- Stammberger H. Functional Endoscopic Sinus Surgery: The Messerklinger Technique Decker, 1991.
- Kane KJ. The early history and development of endoscopic sinonasal surgery in Australia: 1985–2005. *Australian Journal of Otolaryngology*. 2018;1(1):7. doi: 10.21037/ajo.2018.01.08
- Castelnuovo P, Dallan I, Battaglia P, et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: past, present and future. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:649-663. doi: 10.1007/s00405-009-1196-0
- Briner HR, Simmen D, Jones N. Endoscopic sinus surgery: advantages of the bimanual technique. *Am J Rhinol*. 2005;19:269-273. doi: 10.1177/194589240501900310
- Manickavasagam J, Segaram S, Harkness P. Functional endoscopic sinus surgery chopstick technique. *Laryngoscope*. 2010;120(5):975-7. doi: 10.1002/lary.20862 PMID: 20422694
- Raman R, Prepageran N. Novel use of a Leyla-Yasargil retractor as an endoscope holder during endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J*. 2004;83(4):270. doi: 10.1177/014556130408300416, PMID: 15147098
- Hanna EY, Holsinger C, DeMonte F, et al. Robotic endoscopic surgery of the skull base: a novel surgical approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:1209-1214. doi: 10.1001/archotol.133.12.1209
- Dallan I, Castelnuovo P, Seccia V, Battaglia P, et al. Combined transnasal transcervical robotic dissection of posterior skull base: feasibility in a cadaveric model. *Rhinology*. 2012;50(2):165-470. doi: 10.4193/rhin11.117
- Trévillet V, Garrel R, Dombre E, et al. Robotic endoscopic sinus and skull base surgery: review of the literature and future prospects. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130(4):201-7. doi: 10.1016/j.anorl.2012.03.010. Epub 2013 May 28. PMID: 23725665
- Kristin J, Geiger R, Kraus P, Klenzner T. Assessment of the endoscopic range of motion for head and neck surgery using the SOLOASSIST endoscope holder. *Int J Med Robot*. 2015;11(4):418-23. doi: 10.1002/rcs.1643. Epub 2015 Feb 1. PMID: 25640259
- Nathan CO, Chakradeo V, Malhotra K, D'Agostino H, Patwardhan R. The voice-controlled robotic assist scope holder AESOP for the endoscopic approach to the sella. *Skull Base*. 2006;16(3):123-131. doi: 10.1055/s-2006-939679
- Mareev GO, Mareev OV. Problems of creating systems of surgical robotics (part 1). *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya*. 2014;5:218-222. (In Russ.). [Мареев Г.О., Мареев О.В. Проблемы создания систем хирургической робототехники (часть 1). *Мир науки, культуры, образования*. 2014;5:218-222].

УДК 616.28-008.14

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-20-24

Междисциплинарный подход в сурдологии – опыт слухопротезирования детей с нарушением слуха

Г.Ш. Туфатулин^{1, 2}, И.В. Королёва^{1, 3}, М.С. Коркунова¹¹СПб ГКУЗ «Детский городской сурдологический центр» (Санкт-Петербург, Россия)²ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)³ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Аннотация

Цель – разработка алгоритма междисциплинарного взаимодействия врача-сурдолога-протезиста и сурдопедагога при первичном слухопротезировании детей с нарушениями слуха.

Материал и методы. 219 детей в возрасте от 2 месяцев до 16 лет с нарушениями слуха были разделены на 2 группы. Экспериментальную группу составили дети, проходившие специальный курс медико-психолого-педагогической реабилитации на этапе первичного слухопротезирования, основанный на оригинальном алгоритме междисциплинарного взаимодействия врача-сурдолога-протезиста и сурдопедагога. Контрольная группа включала детей, слухопротезированных по традиционной схеме, в которой врач-сурдолог не взаимодействовал с сурдопедагогом в процессе слухопротезирования ребенка.

Результаты. При разработке алгоритма взаимодействия врача-сурдолога-протезиста и сурдопедагога были выделены 3 этапа слухопротезирования (подготовительный, этап первичной настройки слуховых аппаратов, этап адаптации и уточняющей настройки). Определены задачи каждого специалиста на этих этапах, в том числе включение родителей в процесс слухопротезирования ребенка. Разработан протокол обмена информацией между специалистами. Алгоритм был реализован в специальном курсе медико-психолого-педагогической реабилитации в городском детском сурдоцентре. Установлено, что через 1 месяц после первичной настройки среди детей, прошедших этот курс, достоверно большее число детей использовали слуховые аппараты более 8 часов в сутки и достигли интегрального критерия эффективного слухопротезирования по сравнению с контрольной группой. Для коррекции параметров настройки слуховых аппаратов при повторных настроечных сессиях у этих детей также требовалось меньше времени.

Заключение. Структурированное междисциплинарное взаимодействие врача-сурдолога-протезиста и сурдопедагога на этапе первичного слухопротезирования значительно повышает эффективность медицинской технологии восстановления слуховой функции у детей.

Ключевые слова: нарушения слуха у детей, тугоухость, слухопротезирование, междисциплинарное взаимодействие.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Туфатулин Г.Ш., Королёва И.В., Коркунова М.С. Междисциплинарный подход в сурдологии – опыт слухопротезирования детей с нарушением слуха. Наука и инновации в медицине. 2021;6(1):20-24. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-20-24

Сведения об авторах

Туфатулин Г.Ш. – к.м.н., главный врач, ассистент кафедры оториноларингологии. ORCID: 0000-0002-6809-7764
E-mail: dr.tufatulin@mail.ru

Королёва И.В. – д.психол.н., профессор, главный научный сотрудник, научный руководитель программ реабилитации.
ORCID: 0000-0001-8909-4602

E-mail: prof.inna.koroleva@mail.ru

Коркунова М.С. – учитель-сурдопедагог.
E-mail: korkynova@yandex.ru

Автор для переписки

Туфатулин Газиз Шарифович
Адрес: ул. Есенина, 26, корп. 4, Санкт-Петербург, Россия, 194356.
E-mail: dr.tufatulin@mail.ru

НС – нарушение слуха; СА – слуховой аппарат;
УРДР – условно-рефлекторная двигательная реакция.

Рукопись получена: 23.01.2021

Рецензия получена: 03.02.2021

Решение о публикации принято: 10.02.2021

Interdisciplinary approach in audiology – an experience of pediatric amplification

Gaziz Sh.Tufatulin^{1, 2}, Inna V. Koroleva^{1, 3}, Maryana S. Korkunova¹¹The Center of Pediatric Audiology (St. Petersburg, Russia)²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia)³St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St. Petersburg, Russia)

Abstract

Objectives – to develop an algorithm for the interaction between an audiologist and speech-language therapist in initial amplification for hearing impaired children.

Material and methods. 219 children with hearing impairments aged from 2 months to 16 years were divided into 2 groups. The experimental group consisted of children who got a special course of medical, psychological and pedagogical rehabilitation at the stage of initial fitting, based on the new algorithm of interdisciplinary interaction between an audiologist and a speech-language therapist. The control group included children with traditional procedure of hearing aids' fitting, in which the audiologist did not interact with the speech therapist.

Results. The algorithm for the interaction of an audiologist and speech-language therapist included 3 stages of hearing aids fitting (preparation, initial fitting, adaptation and fine tuning of hearing aids). The tasks of each specialist at these stages were identified, including the parents' involvement in the process of fitting. The exchange of information between specialists was organized by a developed protocol. The algorithm was implemented in a special course of medical-psychological-pedagogical rehabilitation in the Center of Pediatric Audiology.

It was found that in 1 month after the primary fitting among children who underwent this course, the significantly larger number of children used the hearing aids for more than 8 hours a day and reached the

integral criterion of effective hearing aids' fitting, if compared to the control group. These children also took less time to adjust their hearing aid settings during the repeated fitting sessions.

Conclusion. A structured interdisciplinary interaction between an audiologist and speech-language therapist at the stage of initial amplification significantly increases the effectiveness of medical technology for restoring hearing function in children.

Keywords: hearing impairments in children, hearing loss, hearing aids, pediatric amplification, interdisciplinary interaction.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Tufatulin GSh, Koroleva IV, Korkunova MS. **Interdisciplinary approach in audiology – an experience of pediatric amplification.** *Science & Innovations in Medicine.* 2021;6(1):20-24. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-20-24

Information about authors

Gazizh Sh. Tufatulin – PhD, Chief Physician of the Center of the Pediatric Audiology, assistant of the Chair of Otorhinolaryngology. ORCID: 0000-0002-6809-7764

E-mail: dr.tufatulin@mail.ru

Inna V. Koroleva – PhD, Professor, the chief of rehabilitation programs.

ORCID: 0000-0001-8909-4602

E-mail: prof.inna.koroleva@mail.ru

Maryana S. Korkunova – speech-language therapist.

E-mail: korkynova@yandex.ru

Corresponding Author

Gazizh Sh. Tufatulin

Address: 26/4 Esenina st., St. Petersburg, Russia, 194356.

E-mail: dr.tufatulin@mail.ru

Received: 23.01.2021

Revision Received: 03.02.2021

Accepted: 10.02.2021

ВВЕДЕНИЕ

Одна из современных тенденций развития медицины – расширение междисциплинарного взаимодействия, как внутримедицинского, так и со специалистами немедицинских специальностей. Особенно активно этот процесс происходит в области реабилитации пациентов с различными заболеваниями, создавая фундамент для формирования командного подхода при реализации комплексных реабилитационных технологий [1–4].

В педиатрической сурдологии важную роль играет взаимодействие врача-сурдолога и сурдопедагога, поскольку эффективность современных медицинских методов диагностики и реабилитации нарушений слуха (НС) существенно зависит от организации психолого-педагогической реабилитации ребенка [5].

Ведущим методом коррекции НС является слухопротезирование, предполагающее использование слуховых аппаратов (СА) или кохлеарных имплантов, обеспечивающих возможность восприятия окружающих звуков и речи слабослышащему или глухому ребенку [5, 6]. Настройку СА осуществляет врач-сурдолог-протезист. У ребенка, особенно маленького, с дополнительными нарушениями, с большой потерей слуха это очень сложный процесс. Хотя специалисты признают важность участия сурдопедагога в этом процессе, во многих случаях врач-сурдолог не взаимодействует с сурдопедагогом и опирается только на медицинские методы оценки эффективности слухопротезирования [7]. Это связано с несколькими причинами: врач-сурдолог и сурдопедагог работают в разных учреждениях, у сурдопедагогов недостаточный уровень подготовки в области слухопротезирования и понимания их участия в этом процессе, врачи-сурдологи часто не понимают, как взаимодействовать с сурдопедагогом в процессе слухопротезирования ребенка [8].

ЦЕЛЬ

Разработка алгоритма взаимодействия между врачом-сурдологом-протезистом и сурдопедагогом при первичном слухопротезировании детей с НС, внедрение специального курса медико-психолого-педагогической реабилитации на этапе первичного слухопротезирования ребенка в работу городского детского сурдоцентра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 219 детей в возрасте от 2 месяцев до 16 лет со стойкими НС, наблюдаемые в СПб ГКУЗ «Детский городской сурдологический центр» (ДГСЦ). 49% обследуемых – дети раннего возраста (<3 лет), 34% – дети в возрасте 3–7 лет, 17% – дети школьного возраста. У 92% детей была диагностирована хроническая сенсоневральная тугоухость, у 8% – заболевание спектра слуховых нейропатий. 40% детей имели тугоухость I–II степени на лучше слышащем ухе, 25% – III степень, 35% – IV степень тугоухости или глухоту. 30% детей имели комплексные нарушения. 19% детей росли в семьях слабослышащих/глухих родителей.

Все дети были слухопротезированы цифровыми заушными многоканальными СА (с индивидуальными вкладышами), которые настраивались с учетом измерений в реальном ухе. Слухопротезирование проводилось из разных источников – городского бюджета (дети, не являющиеся инвалидами), Фонда социального страхования (дети-инвалиды), либо СА самостоятельно приобретались родителями.

Обследуемые были разделены на 2 группы с одинаковым распределением детей по возрасту и нозологиям. Экспериментальную группу составили дети (N=119), проходившие специальный курс медико-психолого-педагогической реабилитации на этапе первичного слухопротезирования, основанный на оригинальном алгоритме междисциплинарного взаимодействия между врачом-сурдологом-протезистом и сурдопедагогом. Контрольная группа включала детей (N=100), слухопротезированных по схеме, в которой врач-сурдолог не взаимодействовал с сурдопедагогом в процессе слухопротезирования ребенка. В обеих группах слухопротезирование проводилось с применением измерений в реальном ухе.

В каждой группе оценивались следующие показатели:

- количество детей, использующих СА не менее 8 часов в сутки (объективная регистрация времени средствами, встроенными в СА);
- среднее время, затрачиваемое на точную (повторную) настройку СА;
- количество детей, удовлетворяющих интегральному критерию адекватного и эффективного слухопротезирования.

В зависимости от возраста ребенка интегральный критерий адекватного и эффективного слухопротезирования в обеих группах включал следующие показатели через 1 месяц после первичного слухопротезирования: 1) совпадение выходных характеристик СА, измеренных в реальном ухе или куплере, с целевыми значениями (в процессе верификации); 2) СА обеспечивают восприятие тихих речевых и неречевых звуков (уровень звуков менее 30 дБ); 3) отсутствие дискомфортных реакций на громкие звуки; 4) в СА возможно различение фонем, в том числе акустически сходных; 5) в СА достигается близкая к максимальной разборчивость речи в тишине и в шуме; 6) в СА достигнут баланс громкости между правым и левым ухом; 7) по сведениям родителей ребенок носит СА с удовольствием весь день.

Навыки родителей, важные для использования СА их ребенком, оценивали с помощью «Шкалы оценки умения родителей помогать ребенку использовать слуховые аппараты / кохлеарные импланты» [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для повышения эффективности первичного слухопротезирования детей с НС был разработан алгоритм взаимодействия в этом процессе между врачом-сурдологом-протезистом и сурдологом и определены задачи каждого специалиста на 3 этапах – подготовительном,

этапе первичной настройки СА, этапе адаптации и уточняющей настройки СА (рисунок 1).

Разработанный алгоритм взаимодействия лег в основу специального курса реабилитации, основными целями которого были максимально быстрая адекватная настройка СА, адаптация ребенка к СА и его постоянное использование, обучение родителей уходу и эффективному использованию СА ребенком. Дети экспериментальной группы получали данный курс реабилитации, включавший консультации врача-сурдолога-протезиста с настройкой СА и ее валидацией, индивидуальные сурдологические занятия с ребенком с участием родителей, а при необходимости консультацию медицинского психолога. Курс имел гибкую структуру и длительность и в зависимости от возраста ребенка, степени снижения слуха, запросов родителей мог быть организован как 10-дневный курс ежедневных занятий с сурдологом или с перерывами в течение 1 месяца. При слухопротезировании детей старшего возраста с небольшим снижением слуха (1–2 степень) количество занятий с сурдологом могло ограничиваться до 2–5, поскольку за этот период удавалось адаптировать ребенка к СА и оптимально настроить СА.

Были также определены задачи курса:

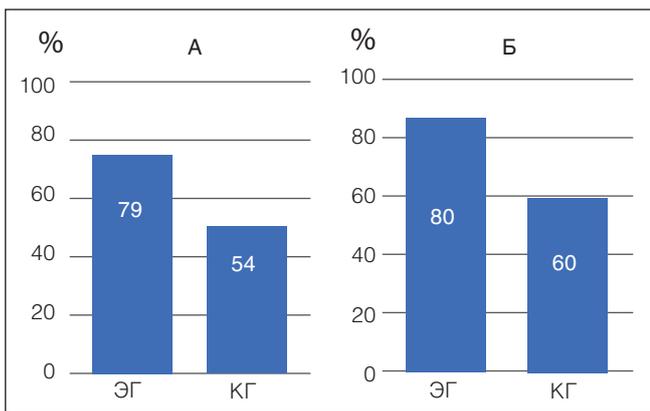
- уточнение профиля аудиограммы ребенка;
- подготовка ребенка к настройке СА (снятие слепков наружного уха; развитие остаточного слуха без СА,



Примечание: УРДР – условно-рефлекторная двигательная реакция на звук.

Рисунок 1. Основные задачи и алгоритм взаимодействия врача-сурдолога-протезиста и сурдолога на 3 этапах слухопротезирования ребенка с нарушенным слухом.

Figure 1. Main tasks and the algorithm for the interaction of an audiologist and speech-language therapist in 3 stages of hearing aids fitting for a child with hearing impairment.



Примечание: А – количество детей (%), использующих СА более 8 часов в сутки через 1 месяц после первичной настройки; Б – количество детей (%), достигших интегрального критерия адекватного слухопротезирования через 1 месяц после первичной настройки.

Рисунок 2. Показатели адаптации к слуховым аппаратам и достижения адекватного слухопротезирования у детей экспериментальной и контрольной групп.

Figure 2. Indicators of adaptation to hearing aids and achievement of adequate amplification in children of the experimental and control groups.

в том числе гидровибрационная стимуляция для детей с глубокой тугоухостью и комплексными нарушениями [9], обучение УРДР);

- достижение адекватной настройки СА;
- адаптация ребенка к СА, формирование у него начальных навыков слухового восприятия речи и окружающих звуков в СА, мотивации использования СА;
- сурдопедагогическая оценка реакций ребенка в СА на звуки разной частоты и громкости, информирование о них сурдолога-протезиста;
- психологическая поддержка родителей, обучение их уходу за СА, вызыванию у ребенка интереса к звукам, наблюдению за реакциями ребенка на звуки дома, формирование у родителей осознания важности использования СА ребенком;
- выявление проблем использования СА ребенком и их совместное решение командой специалистов и родителями;
- междисциплинарная оценка эффективности (валидация) слухопротезирования;
- определение возможных показаний для проведения кохлеарной имплантации у детей с глубокой тугоухостью при низкой эффективности слухопротезирования адекватными СА.

В процессе разработки курса сурдопедагог участвовал в выполняемых врачом-сурдологом процедурах, связанных со слухопротезированием ребенка, а врач-сурдолог принимал участие в сурдопедагогических занятиях, связанных с оценкой поведенческих реакций ребенка на звуки, а также обучением родителей уходу за СА и эффективному использованию ребенком СА. Это способствовало формированию понимания задач, методических приемов, возможностей каждого специалиста в достижении общей цели. В результате был разработан специальный протокол обмена информацией между сурдопедагогом и врачом-сурдологом-протезистом. В нем сурдопедагог на занятиях фиксировал реакции ребенка на неречевые и речевые звуки разной частоты и громкости, максимальное расстояние восприятия шепотной и разговорной речи (для детей

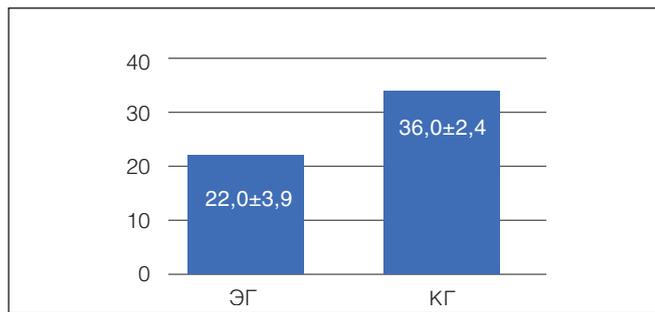
старшего возраста), проблемы использования СА, включая дискомфортные реакции на громкие звуки, и др. Также в протоколе были представлены рекомендации врача-сурдолога по графику ношения СА, сурдопедагогическая оценка навыков родителей по уходу и использованию СА ребенком.

Один из важнейших показателей успешного слухопротезирования – длительность использования СА ребенком в течение дня. Выявлено, что через 1 мес. после первичной настройки в экспериментальной группе достоверно большее число детей использовали СА более 8 часов в сутки по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$; критерий хи-квадрат=14,028) (**рисунок 2, А**).

Точная настройка СА достигается постепенно и требует уточнения параметров на основании поведенческих реакций ребенка на разнообразные звуки в процессе адаптации к СА и накопления слухового опыта в разных ситуациях: в быту, на занятии с сурдопедагогом, на консультации врача-сурдолога. Для настройки СА особенно важна информация о реакциях ребенка на звуки околопорогового уровня. Детей с большой потерей слуха, маленьких детей, детей с комплексными нарушениями необходимо обучать этим реакциям, спонтанным (непроизвольным и ориентировочным) и УРДР. Такое обучение проводил сурдопедагог во время занятий. Он также обучал родителей развивать у ребенка реакции на звуки в домашних условиях. Благодаря этому в экспериментальной группе адекватно настроить СА в течение 1 месяца удалось у 86% детей (**рисунок 2, Б**). В контрольной группе этот критерий был достигнут у 60% детей ($p < 0,001$; критерий хи-квадрат=17,149).

Следует иметь в виду, что достижение адекватной настройки СА у ребенка зависит также от типа и степени тугоухости, параметров СА и других факторов. Среди них особое значение имеет наличие у родителей осознания важности и мотивации использования СА ребенком. Именно поэтому на экспериментальном курсе сурдопедагог уделял значительное внимание объяснению родителям особенностей восприятия звуков и речи ребенком без СА и в СА, влиянию слуха на развитие речи, демонстрации влияния СА на поведение ребенка, а также обучению родителей адаптации ребенка к СА и вызыванию у него интереса к звукам и др. Для повышения компетентности родителей в области использования СА ребенком была подготовлена «Памятка для родителей по адаптации ребенка к слуховым аппаратам», в которой учитывался опыт более ранних разработок [8]. В ней кратко описывается устройство СА, правила ухода и использования СА, особенности адаптации ребенка к СА, дневник наблюдений за реакциями ребенка на звуки в СА дома и др. Благодаря этому у большинства родителей экспериментальной группы, согласно данным «Шкалы оценки умения родителей помогать ребенку использовать СА» [5], в течение месяца был достигнут максимальный показатель – 12.

Однако у 14% детей ($N=17$) экспериментальной группы не был достигнут интегральный критерий эффективного слухопротезирования. У 2 детей низкая эффективность слухопротезирования СА была обусловлена глубокой степенью тугоухости. Это определило



Примечание: ось ординат – среднее время, необходимое для коррекции параметров настройки СА при повторной настройочной сессии, в минутах.

Рисунок 3. Время, необходимое для коррекции параметров настройки СА при повторных настройочных сессиях у детей экспериментальной (ЭГ) и контрольной (КГ) групп.

Figure 3. The time required to correct the parameters of the hearing aids tuning during the repeated tuning sessions in children of the experimental (ЭГ) and control (КГ) groups.

показания для проведения детям операции кохлеарной имплантации, которая впоследствии была выполнена. У 15 детей не удалось достичь критериев эффективного слухопротезирования, поскольку родители по разным причинам отказались от использования СА ребенком. Основными причинами были нежелание родителей (в основном неслышащих), чтобы их ребенок носил СА, а также убеждение родителей, что ребенок «хорошо слышит и без СА» (обычно при тугоухости 1–2 степени). Кроме того, 5 детей, достигших критерия эффективного слухопротезирования, позднее перестали использовать СА, так как родители не поддерживали мотивацию ребенка к его ношению.

Целенаправленная подготовка ребенка и его родителей к процедуре настройки СА во время сурдопедагогических занятий в экспериментальной группе также способствовала сокращению времени, затраченного врачом-сурдологом на их коррекцию при повторных настройочных сессиях (**рисунок 3**).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования было установлено, что специалистам необходима дополнительная подготовка к взаимодействию: сурдопедагог участвовал в выполняемых

врачом-сурдологом процедурах, связанных со слухопротезированием ребенка, а врач-сурдолог принимал участие в сурдопедагогических занятиях, связанных с оценкой поведенческих реакций ребенка на звуки, обучением родителей уходу за СА и эффективному использованию ребенком СА. Это способствовало формированию понимания задач, методических приемов, возможностей каждого специалиста в достижении общей цели, разработке протокола обмена информацией между специалистами.

Особое внимание в работе сурдопедагога на курсе реабилитации уделялось подготовке ребенка к настройке СА, включая формирование условно-рефлекторной двигательной реакции на звук, а также обучение родителей уходу и эффективному использованию СА ребенком. С позиций современного семейно-центрированного подхода, включение родителей в процесс реабилитации ребенка с патологией слуха, в том числе и слухопротезирование, является необходимым условием успешной реализации медицинских и психолого-педагогических технологий. Именно от родителей зависит, будет ли ребенок носить СА в течение дня и как быстро он научится в СА обращать внимание на звуки, различать их, понимать, что они значат [7]. Все это способствовало более быстрой адаптации к СА и достижению оптимальных параметров настройки СА у детей экспериментальной группы, получавших специальный курс реабилитации на этапе первичного слухопротезирования с участием сурдопедагога, по сравнению с детьми контрольной группы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурированное междисциплинарное взаимодействие врача-сурдолога-протезиста и сурдопедагога на этапе первичного слухопротезирования значительно повышает эффективность медицинской технологии восстановления слуховой функции у детей. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fernandez R, Grand JA. Leveraging social science-healthcare collaborations to improve teamwork and patient safety. *Pediatric and Adolescent Health Care*. 2015;45:370–377. doi: 10.1016/j.cpped.2015.10.005
- Rosen MA, Diaz Granados D, Dietz AS, Benishek LE, Thompson D, Pronovost PJ, Weaver SJ. Teamwork in Healthcare: Key Discoveries Enabling Safer, High-Quality Care. *Am Psychol*. 2018;73(4):433–450. doi: 10.1037/amp0000298
- Chernyavskiy MA, Gusev AA, Dalmatova AV, et al. Organization of multidisciplinary approach in treatment of patients with diabetic foot syndrome. *Translational Medicine*. 2018;5(1):5–14. (In Russ.). [Чернявский М.А., Гусев А.А., Далматова А.В. и др. Организация командного подхода в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. *Трансляционная медицина*. 2018;5(1):5–14]. doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-1-5-14
- Chumak EG, Pikinskaya MV, Vozmilova OV eds. Early intervention technology as a comprehensive support for children with disabilities. Surgut, 2014. (In Russ.). [Чумак Е.Г., Пикинская М.В., Возмилова О.В. Технология раннего вмешательства как комплексное сопровождение детей с ограниченными возможностями здоровья. Surgut, 2014].
- Koroleva IV. Educational activities for children with early hearing impairment. SPb.: KARO; 2017. (In Russ.). [Королева И.В. Развивающие занятия с детьми с нарушением слуха раннего возраста. СПб.: КАРО; 2017].
- Tavartkiladze GA. Handbook on clinical audiology. M.: Meditsina; 2013. (In Russ.). [Таварткиладзе Г.А. Руководство по клинической аудиологии. М.: Медицина; 2013].
- McCreery RW, Walker EA. Pediatric Amplification: Enhancing Auditory Access. San Diego: Plural Publishing; 2017.
- Garbaruk ES, Koroleva IV. Amplification diary for an early age child. SPb, 2015. (In Russ.). [Гарбарук Е.С., Королева И.В. Дневник слухопротезирования ребенка раннего возраста. СПб., 2015].
- Tufatulin GSh, Koroleva IV, Yanov YuK, et al. Hydrovibrotactile stimulation of deaf children. *Russian Otorhinolaryngology*. 2020;19(5):83–91. (In Russ.). [Туфатулин Г.Ш., Королева И.В., Янов Ю.К., Артюшкин С.А., Черняховский А.Е. Гидровибрационная стимуляция в реабилитации детей с тугоухостью высокой степени. *Российская оториноларингология*. 2020;19(5):83–91]. doi.org/10.18692/1810-4800-2020-5-83-91

УДК 616.322-031.64-002.36:616.314-06]-073.43
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-25-28

Рецидивирующий паратонзиллит одонтогенной природы

А.Н. Чечко¹, Т.Ю. Владимирова²

¹ФГБУ «426 военный госпиталь» Минобороны России (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Рецидивирующий паратонзиллит вследствие среднего кариеса зубов встречается крайне редко. Пациенты с данной патологией поступают в оториноларингологический стационар, в большинстве случаев они не предъявляют жалоб одонтогенного характера. В настоящее время в алгоритм обязательного обследования пациентов с паратонзиллитом их осмотр врачом-стоматологом не входит. В данной статье представлено клиническое наблюдение рецидивирующего паратонзиллита у 22-летнего мужчины. Настоящее обращение являлось третьим в течение года. Заболевание протекало без признаков поражения небных миндалин. В связи с этим в ходе госпитализации пациента было проведено обследование, согласно клиническим рекомендациям, с проведением дополнительных методов исследования для верификации источника инфекции. Использовались неинвазивные методы диагностики для исключения абсцедирования паратонзиллита, а именно: трансоральное ультразвуковое исследование паратонзиллярной клетчатки. Было выявлено аномальное расположение ветвей наружной сонной артерии. Это обстоятельство определило выбор тактики лечения, исключив применение послабляющих разрезов в паратонзиллярной области. Выполнялось лабораторное исследование слюнной жидкости на определение активности α -амилазы в ней, рН-метрии для исключения воспаления слюнных желез. В ходе дообследования была выявлена одонтогенная этиология паратонзиллита.

Ключевые слова: рецидивирующий паратонзиллит, трансоральное ультразвуковое исследование, α -амилаза слюны, одонтогенный паратонзиллит.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Чечко А.Н., Владимирова Т.Ю. Рецидивирующий паратонзиллит одонтогенной природы. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(1):25-28. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-25-28

Сведения об авторах

Чечко А.Н. – старший ординатор оториноларингологического отделения.

E-mail: chechko_doctor@mail.ru

Владимирова Т.Ю. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой и клиникой оториноларингологии имени академика И.Б. Солдатова.

ORCID: 0000-0003-1221-5589

E-mail: vladimirovalor@yandex.ru

Автор для переписки

Чечко Артем Николаевич

Адрес: ФГБУ «426 военный госпиталь» Минобороны России, ул. Невская, 2, г. Самара, Россия, 443110.

E-mail: chechko_doctor@mail.ru

ОАК – общий анализ крови; АД – артериальное давление;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЧДД – частота дыхательных движений;

УЗИ – ультразвуковое исследование.

Рукопись получена: 24.01.2021

Рецензия получена: 10.02.2021

Решение о публикации принято: 19.02.2021

Recurrent paratonsillitis of odontogenic origin

Artem N. Chechko¹, Tatyana Yu. Vladimirova²

¹426 Military Hospital (Samara, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

The recurrent paratonsillitis caused by medium dental caries is an extremely rare condition. Patients with this pathology are admitted to otorhinolaryngological departments and in most cases they do not actively present odontogenic complaints. Currently, the algorithm for the mandatory examination of patients with paratonsillitis does not include an examination by a dentist.

This article presents a clinical case of recurrent paratonsillitis in a 22-year-old man. His admission due to this condition was the third during the year. The disease proceeded without signs of affection of the palatine tonsils. In this regard, the patient was examined according to clinical recommendations using additional research methods to verify the source of infection. To exclude the formation of peritonsillar abscess, the non-invasive diagnostic methods were used - transoral ultrasound of peritonsillar tissues.

This examination revealed an abnormal arrangement of the external carotid artery branches. This circumstance determined the choice of treatment tactics, excluding the use of relaxing incisions in the peritonsillar area. A laboratory study of saliva determined the activity of α -amylase, pH value was measured to exclude an inflammation of the salivary glands. An additional examination revealed the odontogenic etiology of paratonsillitis.

Keywords: recurrent paratonsillitis, transoral ultrasound, salivary α -amylase, odontogenic paratonsillitis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Chechko AN, Vladimirova TYu. Recurrent paratonsillitis of odontogenic origin. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(1):25-28. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-25-28

Information about authors

Artem N. Chechko – chief resident of the Department of Otorhinolaryngology.

E-mail: chechko_doctor@mail.ru

Tatyana Yu. Vladimirova – PhD, Associate professor, Head of the Department and Clinic of Otorhinolaryngology n.a. academician I.B. Soldatov.

ORCID: 0000-0003-1221-5589

E-mail: vladimirovalor@yandex.ru

Corresponding Author

Artem N. Chechko

Address: 426 Military Hospital, 2 Nevskaya st., Samara, Russia, 443110.

E-mail: chechko_doctor@mail.ru

Received: 24.01.2021

Revision Received: 10.02.2021

Accepted: 19.02.2021

■ ВВЕДЕНИЕ

В структуре гнойно-воспалительных заболеваний глотки паратонзиллит занимает одно из первых мест и возникает в большинстве случаев у людей трудоспособного возраста [1, 2]. Заболевание одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин. Частота рецидивов паратонзиллитов по данным литературы составляет 10–15% [3, 4]. Чаще причиной возникновения воспаления паратонзиллярной клетчатки выступает обострение хронического тонзиллита, но в ряде случаев источником инфекции могут выступать одонтогенная патология, инфекционные заболевания слюнных желез и травматическое поражение слизистой оболочки ротовой полости [5, 6, 7]. В доступной литературе статистические данные по одонтогенной этиологии указанных рецидивов отсутствуют.

Паратонзиллит может вызывать серьезные осложнения, такие как парафарингеальный абсцесс, некротический фасциит, флегмона шеи, гнойный медиастенит, сепсис [8, 9, 10]. Это объясняет актуальность ранней диагностики и лечения пациентов с данной патологией.

Особые сложности при лечении паратонзиллитов возникают при отсутствии убедительных данных за причинную связь с воспалением небных миндалин. В таком случае необходимо установить источник инфекции. Если источником инфекции является одонтогенный процесс в виде среднего кариеса зубов, при котором пациент может не предъявлять активно жалоб, то без осмотра и дальнейшей санации полости рта врачом-стоматологом воспалительный процесс окончательно не ликвидировать.

Приводим клиническое наблюдение в оториноларингологическом отделении ФГБУ «426 ВГ» Минобороны России.

■ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент М., 22 года, 18.11.2020 г. в 13:45 поступил в оториноларингологическое отделение с жалобами на слабость, повышение температуры тела до 37,0°C, боль в горле при глотании. По данным анамнеза 05.11.20 г. после питья холодной воды появились жалобы на повышение температуры тела до 37,0°C, боль в горле. Лечился самостоятельно с незначительным улучшением (полоскание горла раствором фурацилина 5 раз в день, прием вовнутрь по 1 таблетке кеторолака 1 раз в день). 18.11.2020 г. самостоятельно прибыл в ФГБУ «426 военный госпиталь» Минобороны России, осмотрен врачом-инфекционистом, лор-врачом. Установлен диагноз: правосторонний паратонзиллит. Пациент был госпитализирован в обсервационное отделение по экстренным показаниям с последующим переводом в отделение оториноларингологии после получения результатов обследования на COVID-19.

Из анамнеза известно, что с начала 2019 года отмечает периодически возникающую боль в области 1.7 зуба, за медицинской помощью к стоматологу не обращался. Ранее было 2 госпитализации в отделение оториноларингологии по поводу правостороннего паратонзиллита, в феврале 2019 и в марте того же года,

диагноз «хронический тонзиллит» не устанавливался. Во время госпитализаций консультация стоматолога не выполнялась. Во время первой госпитализации проводилась пункция в правой паратонзиллярной области в месте наибольшего выбухания, отделяемое получено не было.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, ЧСС – 69 ударов в минуту, ЧДД – 15 в минуту, АД 125/70 мм рт. ст. При осмотре носа, ушей, гортани – без особенностей. Мезофарингоскопия выполнена без затруднения, тризма жевательных мышц не отмечалось, слизистая задней стенки глотки гиперемирована. Асимметрия мягкого неба за счет резкого выбухания в правой паратонзиллярной области, правая небно-язычная дужка гиперемирована, отечная, флюктуации не отмечается, язычок сдвинут влево. Небные миндалины нормального цвета, плотные, в лакунах чисто. Плотание болезненное. В области 1.7 зуба отмечается кариозное поражение.

Анализы от 18.11.2020 г.: общий анализ крови (ОАК): лейкоциты 11,9 x 10⁹/л, лимфоциты – 16,9%, моноциты – 3,7%, гранулоциты – 79,4%. Коагулограмма: активированное время рекальцификации – 88 сек., ПТИ – 88%, количество фибриногена – 5,2 г/л, фибринолитическая активность – 8 мин., реакция кровяного сгустка – 43%, МНО – 1,11; АЧТВ – 28 сек. Биохимический анализ крови: белок общий – 75 г/л, мочевины – 6,4 ммоль/л, креатинин – 0,078 мкмоль/л, АЛТ – 27 Ед/л, АСТ – 22 Ед/л, билирубин общий – 15,3 мкмоль/л, билирубин прямой – 4,6 мкмоль/л, холестерин – 4,02 ммоль/л, глюкоза – 5,08 ммоль/л, СРВ – отрицательный. Общий анализ мочи: результаты в пределах нормы. Анализ мазка из зева и носа на дифтерию: дифтерийные палочки не выявлены. Ревматоидный фактор в ИФА Ig G: отрицательный, О-стрептолизин – 500 ме/мл. Рентгенография околоносовых пазух носа: пневматизация околоносовых пазух носа не нарушена. ЭКГ: ЧСС – 57 уд/мин; синусовый ритм. Брадикардия. Вертикальное положение ЭОС. Для дифференциальной диагностики с воспалением слюнных желез было проведено исследование активности α-амилазы слюны: альфа-амилаза – 60 Е/мл (верхняя граница нормы 530 Е/мл [11]). Ph слюны от 18.11.2020 г.: 8,0 (норма до 7,4 [11]).

Пациенту было назначено консервативное лечение: антибактериальная терапия – Sol. Cefatoximi 1,0 x 2 p/d в/м; Tab. Metronidazoli 0,25 по 1 таб. x 2 p/d, 3 дня; Tab. Fexofenadine 1 таб. x 1 p/d; Sol. NaCl 0,9% – 200 мл, Sol. Prednisoloni 60 мг в/в кап., местное лечение (полоскание глотки раствором фурацилина).

20.11.2020 г. общее состояние пациента удовлетворительное, отмечает улучшение общего самочувствия на фоне проводимого лечения, при объективном осмотре – без изменений. Получены результаты мазка из зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, выявлен *Staphylococcus aureus* с титром в 10⁴.

21.11.2020 г. получены результаты исследования крови на антитела к n-CoV-2 (забор крови от 18.11.2020 г.): IgM и IgG – отрицательные. Пациент повторно осмотрен врачом-инфекционистом, данных

за коронавирусную инфекцию нет, переведен в оториноларингологическое отделение. Общее состояние удовлетворительное, жалобы на боль в горле, при объективном осмотре сохраняются воспалительные признаки в правой паратонзиллярной области, тризма жевательных мышц нет, отмечается положительная динамика в виде снижения гиперемии и отека.

Для исключения наличия паратонзиллярного абсцесса дополнительно к проведенным инструментальным исследованиям выполнено УЗИ паратонзиллярной клетчатки. При трансоральном ультразвуковом исследовании глотки в В-режиме и с цветным доплеровским анализом в правой паратонзиллярной области структура однородная, анэхогенные и гипоэхогенные очаги не определяются. Данных за абсцесс при ультразвуковом исследовании не выявлено. Визуализируются внутренняя сонная артерия и наружная сонная артерия. Выявлено anomальное расположение сосудов: ветви наружной сонной артерии находятся на глубине до 10 мм (рисунок 1).

УЗИ лимфатической системы шеи: в подчелюстной области справа гипоэхогенные лимфоузлы размерами от 5x3 мм, максимальным размером 21x12 мм; слева максимальным размером 16x8 мм. По боковой поверхности шеи с обеих сторон, латеральнее сосудистого пучка неизменной структуры размерами справа 6x3 мм, слева 6x3 мм. Нарушений структурности мягких тканей и в том числе других дополнительных образований не выявлено. Назначена консультация врача-стоматолога в связи с сохранением воспаления в правой паратонзиллярной области для исключения одонтогенной природы.

23.11.2020 г. общее состояние пациента удовлетворительное, жалобы на боль в горле сохраняются, объективный осмотр: без изменений. Осмотрен врачом-стоматологом, выставлен диагноз: средний кариес 1.7 зуба, выполнена санация полости рта.

В результате проведенного лечения пациент был выписан с выздоровлением на 14 сутки.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из приведенного выше наблюдения, данных за этиологическую связь паратонзиллита с воспалением небных миндалин выявлено не было, ранее диагноз хронический тонзиллит пациенту не выставлялся. Пациент на протяжении года поступал в оториноларингологическое отделение по поводу правостороннего паратонзиллита. В связи с отсутствием активных жалоб стоматологического характера не был установлен источник инфекции. Указанные причины привели к рецидивирующему характеру воспалительного процесса в паратонзиллярной клетчатке.

Во время настоящей госпитализации активно проводилась дифференциальная диагностика. Для исключения воспаления слюнных желез выполнялось исследование слюнной жидкости. Полученные результаты в пределах нормы, кроме незначительного повышения уровня рН слюны, что может быть связано с приемом пищи пациентом в день поступления в стационар. В ходе тщательного сбора жалоб, анамнеза

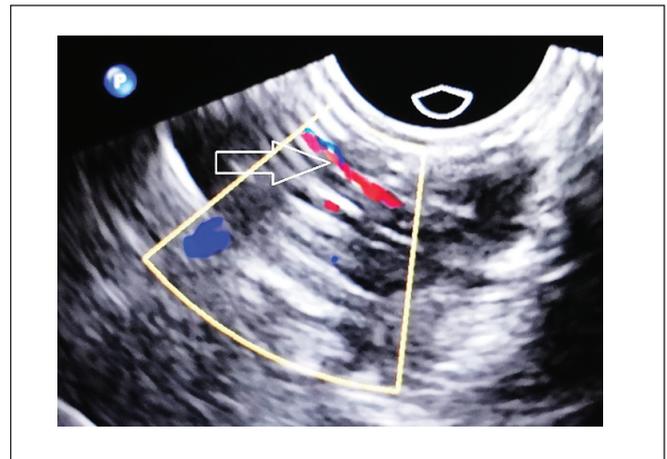


Рисунок 1. Визуализация ветви наружной сонной артерии на сонографическом изображении правой паратонзиллярной области.

Figure 1. Visualization of the branch of the external carotid artery on the sonographic image of the right paratonsillar area.

и объективного осмотра был выявлен кариес правого верхнего второго моляра на стороне поражения паратонзиллярной клетчатки. Вышеперечисленные данные указывают на одонтогенную причину воспаления.

Нужно отметить, что, согласно новым тенденциям в оториноларингологии, распространяется активная тактика хирургического лечения паратонзиллитов — абсцесстонзиллэктомия [12]. В нашем клиническом наблюдении такая тактика была бы абсолютно ошибочной.

Также стоит обратить внимание на данные ультразвукового исследования лимфатической системы шеи. Наблюдаются изменения лимфатических узлов не только на стороне поражения, но и на противоположной, что говорит о возможном поражении паратонзиллярной клетчатки противоположной стороны в дальнейшем в случае отсутствия лечения одонтогенной патологии.

Проведение трансорального ультразвукового исследования глотки позволило исключить признаки формирующегося абсцесса в паратонзиллярной области [13, 14]. В представленном клиническом наблюдении ветви наружной сонной артерии в паратонзиллярной клетчатке располагались на глубине до 10 мм, исследование проводилось в области наибольшего выбухания.

■ ВЫВОДЫ

1. При рецидивирующих формах паратонзиллита без признаков воспаления небных миндалин в первую очередь необходимо исключить одонтогенную патологию и инфекционные заболевания слюнных желез.

2. Включение в алгоритм диагностики рецидивирующих форм паратонзиллита неинвазивных методов: исследования уровня α -амилазы слюны, рН-метрии слюны, трансорального ультразвукового исследования паратонзиллярной области и консультации врача-стоматолога — позволило уточнить этиологию и определиться с объемом лечебной тактики. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Slouka D, Hanakova J, Kostlivi T, et al. Epidemiological and Microbiological Aspects of the Peritonsillar Abscess. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):4020. doi: 10.3390/ijerph17114020 PMID: 32516939; PMCID: PMC7312574
2. Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, et al. Peritonsillar abscess (PTA): clinical characteristics, microbiology, drug exposures and outcomes of a large multicenter cohort survey of 412 patients hospitalized in 13 French university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(5):867-73. doi: 10.1007/s10096-016-2609-9. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26942743
3. Nosulya EV, Kim IA, Vinnikov AK. Diseases of the pharynx. М., 2017. (In Russ.). [Носуля Е.В., Ким И.А., Винников А.К. Болезни глотки. М., 2017].
4. Allen DZ, Rawlins K, Onwuka A, Elmaraghy CA. Comparison of inpatient versus outpatient management of pediatric peritonsillar abscess outcomes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;123:47-50. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.04.025. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31063948
5. Sanmark E, Wikstén J, Välimaa H, et al. Peritonsillar abscess may not always be a complication of acute tonsillitis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(4):e0228122. doi: 10.1371/journal.pone.0228122 PMID: 32243441; PMCID: PMC7122714
6. Kaltiainen E, Wikstén J, Aaltonen LM, et al. The presence of minor salivary glands in the peritonsillar space. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(11):3997-4001. doi: 10.1007/s00405-017-4738-x Epub 2017 Sep 12. PMID: 28900734
7. Klug TE, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T. Peritonsillar Abscess: Complication of Acute Tonsillitis or Weber's Glands Infection? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(2):199-207. doi: 10.1177/0194599816639551 Epub 2016 Mar 29. PMID: 27026737
8. Klug TE, Greve T, Hentze M. Complications of peritonsillar abscess. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):32. doi: 10.1186/s12941-020-00375-x PMID: 32731900; PMCID: PMC7391705
9. Marella GL, De Dominicis E, Paliani GB, Santeusano G, Marsella LT, Potenza S. Necrotizing fasciitis. Possible profiles of professional liability with reference to two cases. *Ann Ital Chir*. 2018;89:70-74. PMID: 29629889
10. Martínez Pascual P, Pinacho Martínez P, et al. Peritonsillar and deep neck infections: a review of 330 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(3):305-310. doi: 10.1016/j.bjorl.2017.03.008 Epub 2017 Apr 9. PMID: 28442374
11. Biochemistry of the oral fluid in health and disease. Study guide for independent work of students in the specialty "Dentistry". Ed. Shestopalov AV. М.: ИКАР; 2017. (In Russ.). [Биохимия ротовой жидкости в норме и при патологии. Учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Стоматология». Под ред. Шестопалова А.В. М., ИКАР; 2017].
12. Otorhinolaryngology: national guidelines. Ed. Palchun VT. М.: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ.). [Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. Пальчуна В.Т. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020].
13. Hagiwara Y, Saito Y, Ogura H, et al. Ultrasound-guided needle aspiration of peritonsillar abscesses: utility of transoral pharyngeal ultrasonography. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4):141. doi: 10.3390/diagnostics9040141 PMID: 31590411; PMCID: PMC6963430
14. Froehlich MH, Huang Z, Reilly BK. Utilization of ultrasound for diagnostic evaluation and management of peritonsillar abscesses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(2):163-168. doi: 10.1097/MOO.0000000000000338 PMID: 28169864

УДК 615.24/616-092.6

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-29-32

Метапребиотики – новая возможность коррекции микробиоты кишечника

И.А. Крылова, В.И. Купаев, А.В. Лямин, Д.Д. Исмагуллин

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

Аннотация

Цель – определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев, до и через 1 месяц после приема метапребиотического комплекса, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза).

Материал и методы. Проведено обследование амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращавшихся к врачу в течение последних 3 месяцев. Собраны клинические данные с целью активного выявления наличия диспепсических жалоб. После проведения клинического обследования у 114 чел. определена степень микробиотических нарушений структуры микрофлоры кишечника до приема метапребиотического комплекса и у 78 чел. из них – через 1 мес. после приема курса метапребиотического комплекса при различных показателях субоптимального статуса и неспецифических диспепсических жалобах.

Результаты. Получены новые, значимые для практической медицины данные о биоценозе кишечника при различных уровнях субоптимального статуса пациентов, считающих себя здоровыми: обнаружено недостаточное суммарное количество микрофлоры. При применении метапребиотического комплекса, содержащего инулин и олигофруктозу, обнаружено улучшение состава микрофлоры кишечника за счет снижения частоты выделения условно-патогенных энтеробактерий и других грамотрицательных микроорганизмов.

Заключение. Доказана значимость изучения микробиотического комплекса кишечника при повышении показателей

субоптимального статуса здоровья у пациентов, что позволит проводить более ранний индивидуальный активный скрининг в данной категории пациентов.

Ключевые слова: метапребиотики, амбулаторный пациент, микробиоценоз кишечника.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Крылова И.А., Купаев В.И., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д. **Метапребиотики – новая возможность коррекции микробиоты кишечника.**

Наука и инновации в медицине. 2021;6(1):29-32.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-29-32

Сведения об авторах

Крылова И.А. – к.м.н., доцент кафедры семейной медицины ИПО.

ORCID: 0000-0003-1757-0774

E-mail: raznoe.2009@list.ru

Купаев В.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной

медицины ИПО. ORCID: 0000-0003-2639-0003

E-mail: vk1964sam@rambler.ru

Лямин А.В. – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии,

иммунологии и аллергологии, врач-бактериолог микробиологического отдела

КДЛ Клиник СамГМУ. ORCID: 0000-0002-5905-1895

E-mail: avlyamin@rambler.ru

Исмагуллин Д.Д. – врач-бактериолог микробиологического отдела КДЛ

Клиник СамГМУ, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии,

иммунологии и аллергологии. ORCID: 0000-0002-4283-907X

E-mail: danirhalitov@mail.ru

Автор для переписки

Крылова Ирина Александровна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет,

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: raznoe.2009@list.ru

МПК – метапребиотический комплекс; ИМТ – индекс массы тела.

Рукопись получена: 20.11.2020

Рецензия получена: 21.12.2020

Решение о публикации принято: 26.12.2020

Meta-prebiotics: a new way to control the intestinal microbiota

Irina A. Krylova, Vitalii I. Kupaev, Artem V. Lyamin, Danir D. Ismatullin

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Objectives – to analyze the quality and quantity of the intestinal microflora of relatively healthy people and/or of those who did not visit a doctor in the last 3 months, before and 1 month after taking a meta-prebiotic complex containing dietary fiber (inulin) and oligosaccharides (oligofructose).

Material and methods. We examined the individuals who considered themselves healthy and/or did not consult a doctor during the past 3 months. To detect the presence of dyspeptic complaints, the clinical data were collected. 114 people with different suboptimal status and non-specific dyspeptic complaints were chosen for the study and underwent the clinical examination for the degree of gut microbiota imbalance before taking the meta-prebiotic complex. 78 people followed the course of the meta-prebiotic and were examined after 1 month after the start.

Results. We have obtained new data on intestinal biocenosis at various suboptimal status in relatively healthy people: the total number of bacteria is insufficient. When using a meta-prebiotic complex containing inulin and oligofructose, the composition of

the intestinal microflora was improved due to the decreased cases of detection of opportunistic enterobacteria and other gram-negative microorganisms.

Conclusion. The significance of studying the intestinal microbiotic complex in patients with the increased suboptimal health status is proved, and the earlier active screening of this category of patients is recommended.

Keywords: meta-prebiotic, outpatient, intestinal microbiocenosis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Krylova IA, Kupaev VI, Lyamin AV, Ismatullin DD. **Meta-prebiotics: a new way to control the intestinal microbiota.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(1):29-32. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-29-32

Information about authors

Irina A. Krylova – PhD, Associate professor, Department of Family medicine. ORCID: 0000-0003-1757-0774

E-mail: raznoe.2009@list.ru

Vitalii I. Kupaev – PhD, Professor, Head of the Department of Family medicine.

ORCID: 0000-0003-2639-0003

E-mail: vk1964sam@rambler.ru

Artem V. Lyamin – PhD, Associate professor, Department of General and clinical microbiology, immunology and allergology, bacteriologist of the microbiological department, Clinics of SamSMU. ORCID: 0000-0002-5905-1895
E-mail: avlyamin@rambler.ru

Danir D. Ismatullin – bacteriologist of the microbiological department, Clinics of SamSMU, assistant of the Department of General and clinical microbiology, immunology and allergology. ORCID: 0000-0002-4283-907X
E-mail: danirhalitov@mail.ru

Corresponding Author

Irina A. Krylova
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,
Samara, Russia, 443099.
E-mail: raznoe.2009@list.ru

Received: 20.11.2021

Revision Received: 21.12.2020

Accepted: 26.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения в микробиоценозе кишечника характеризуются дисбалансом количественного и качественного состава нормобиоты и создают условия для чрезмерного развития микромицетов, условно-патогенной и патогенной флоры. Это индуцирует и поддерживает наличие «провоспалительной» среды, поддерживающей многие патологические процессы, наступающие задолго до клинических изменений и проявляющиеся дальнейшим развитием функциональных диспепсий и различных заболеваний [1].

Указанная проблема часто встречается у амбулаторных пациентов, когда они, находясь в состоянии субоптимального статуса (SHS) [2] и считая себя здоровыми, не обращаются к врачу. Ранняя диагностика и коррекция изменений микрофлоры кишечника может стать дополнительным инструментом улучшения качества жизни пациентов в амбулаторной практике [3]. Доказано, что коррекция микрофлоры применением пробиотических препаратов (содержащих бифидо- и лактобактерии) недостаточна эффективна [4, 5]; выживаемость пробиотических микроорганизмов в желудочно-кишечном тракте животных не выше 0,0001%, а лактобактерий в желудочно-кишечном тракте человека – 0,000000008% [6]. Доказано наличие конкуренции за питательный субстрат пробиотических бактерий с собственной микробиотой [7, 8]. Применение пробиотиков после лечения антибиотиками человека не всегда способствует восстановлению его собственной микробиоты, иногда даже препятствует этому [9]. Это может быть обусловлено штаммоспецифичностью видов микроорганизмов, входящих в состав экосистемы конкретного пациента. Более эффективно создавать благоприятную среду для их обитания и полноценного питания, применяя вещества, содержащие экзометаболиты (лактат кальция) и фруктополисахариды (инулин и олигофруктоза), являющиеся для них питательной средой.

Нами в динамике изучены показатели качественного и количественного состава микрофлоры кишечника (культурома) амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми, при применении метапробиотического комплекса (МПК), содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза) (СТИМ Лакс, ООО «В-МИН+», Россия).

ЦЕЛЬ

Определить качественный и количественный состав микрофлоры кишечника до и через 1 месяц после приема МПК у амбулаторных пациентов, считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу в течение последних 3 месяцев.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базах амбулаторных лечебно-профилактических учреждений Самарской области после получения добровольного информированного согласия на медицинское исследование обследованы 114 чел., медиана возраста 36,7 (18,0–61,2) года.

Критерии включения в исследование: пациенты, считающие себя здоровыми и/или не обращавшиеся к врачу в течение последних 3 месяцев.

Критерии исключения: клинически значимые нарушения здоровья и/или обращение к врачу в течение последних 3 месяцев.

Проведено клиническое обследование с детализированным активным сбором жалоб, включая данные по международному опроснику SHSQ-25 [2] и анамнеза. Собраны и проанализированы антропометрические данные (рост, масса тела) пациентов; проведены объективный осмотр, скрининговые общие и биохимические анализы.

Методом MALDI-ToF масс-спектрометрии определен видовой состав микрофлоры, выделенной из кишечного содержимого на расширенном перечне искусственных питательных сред в аэробных и анаэробных условиях. Первичный посев материала осуществляли на 5% кровяной агар, висмут-сульфитный агар, SS-агар, селективные среды для выделения анаэробов, универсальную хромогенную среду, маннитоловый агар, агар для селективного выделения клостридий, среду Сабуро (HiMedia, Индия). Анаэробные условия создавали с использованием газогенерирующих пакетов («Анаэрогаз», Россия). Идентификация культур проводилась на приборе Microflex LT (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

Качественные и количественные изменения в микрофлоре проводили в соответствии с ОСТ 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Сравнивались относительные величины (наличие или отсутствие) видовой состава микробиоты кишечника до приема МПК и у 78 человек – через 1 мес. после курса МПК.

Определена степень микробиотических нарушений, подсчитаны степень видовой разнообразия, количественный состав отдельных групп микроорганизмов в пересчете на 1 грамм кишечного содержимого. Рассчитаны показатели субоптимального статуса (SHS): при сумме баллов SHSQ-25, равном и более 13, определяли наличие состояния субоптимального статуса, требующего дальнейшего обследования пациента. ИМТ рассчитан по формуле: масса тела, в кг/рост, в м²; оценка степени ожирения по критериям ВОЗ (1997). Статистический анализ осуществляли в программах Microsoft Excel 2010 и Statistica 13.3 с оценкой на нормальность распределения. Различия между группами оценивали с помощью

Признак	Всего n=114 (100%)				
		SHS<13		SHS≥13	
		n=49 (43,0%)	n=65 (57,0%)		
Возраст (лет)	<20	3 (2,6)	2 (1,8)		
	20-39	21 (18,4)	21 (18,4)		
	40-59	17 (14,9)	27 (23,7)		
	>60	8 (7,0)	15 (13,2)		
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м²)					
Пониженный и нормальный	<18,5	3 (2,6)	30 (26,3)	1 (0,9)	32 (28,1)
	18,5-24,9	27 (23,7)		31 (27,2)	
Повышенный	25,0-29,9	14 (12,3)	19 (16,7)	21 (18,4)	33 (28,9)
	30,0-34,9	4 (3,5)		8 (7,0)	
	>35,0	1 (0,9)		4 (3,5)	
Микробный состав (медиана степени обсемененности)					
бифидобактерии	p>0,05	3±0,89	3±0,79		
лактобактерии	p>0,05	5±0,88	5±1,13		
молочнокислый стрептококк	p>0,05	0±1,49	0±1,71		
клостридии	p>0,05	0±0,71	0±0,85		
эшерихии	p>0,05	4±1,29	4±1,25		
условно-патогенная флора	p>0,05	0±1,74	0±1,84		
грамотрицательная флора	p<0,05	0±0,93	0±1,59		
золотистый стафилококк	p>0,05	0±0,84	0±0,93		
другие стафилококки	p>0,05	0±1,43	0±1,34		
энтерококки	p>0,05	5±1,42	4,5±1,75		
дрожжи	p>0,05	0±0,82	0±1,41		
плесневые грибы	p>0,05	0±0,43	0±0,79		

Таблица 1. Общая характеристика пациентов
Table 1. General characteristics of patients

непараметрического анализа (критерий Wilcoxon), считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Известно, что чем лучше самочувствие человека, тем ниже значение субоптимального статуса здоровья, определяемого по шкале SHSQ-25. Общая характеристика пациентов представлена в **таблице 1**. Значительная часть пациентов (65 чел., 57,0%), считающих себя здоровыми, имела повышенные значения субоптимального статуса здоровья. У женщин чаще, чем у мужчин, обнаружен повышенный индекс массы тела (женщины 12 чел. – 10,5% с низким показателем SHStot и 27 чел. – 23,6% с высоким показателем SHStot; мужчины 7 чел. – 6,1% с низким показателем SHStot и 27 чел. – 23,6% с высоким показателем SHStot) и высокий показатель субоптимального статуса (женщины с высоким SHStot 49 чел. – 43,0%; женщины с низким SHStot 29 чел. – 25,4%; мужчины с высоким SHStot 16 чел. – 14,0%; мужчины с низким SHStot 20 чел. – 17,5%).

Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК представлены в **таблице 2**. Выявлены достоверные различия во всех в группах пациентов. Общий показатель субоптимального статуса здоровья снижался во всех возрастных группах, что указывало на улучшение показателей здоровья исследуемых. При этом наилучшие

Подгруппа	Среднее значение SHS до курса МПК	Среднее значение SHS после курса МПК	P-Value (Wilcoxon)
Все пациенты n=114	18	11	<0,0001
Женщины n=78	19	12	<0,0001
Мужчины n=36	14	9	0,0004
Пациенты до 30 лет n=22	16	11	0,0006
Пациенты старше 30 лет n=91	18	11	<0,0001
Прием препарата менее 1 мес. n=22	16	14	0,16*
Прием препарата от 1 мес. до 2 мес. n=30	19	11	<0,0001
Прием препарата полный курс (2 мес.) n=61	18	10	<0,0001

Примечание: * нет значимого отличия.

Таблица 2. Различия показателей субоптимального статуса до и после курсового приема МПК

Table 2. Differences in suboptimal status indicators before and after the course of MPC

показатели получены при применении полного курса МПК в течение двух месяцев.

В **таблице 3** представлены отличия показателей микробиоты в зависимости от длительности приема МПК: степень нарушений, видовое разнообразие и степень микробиологической нагрузки достоверно отличалась во всех группах; снизилась распространенность условно-патогенных энтеробактерий и других грам-отрицательных бактерий, не входящих в состав нормальной микрофлоры после приема МПК (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.).

При сравнении микробного состава до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса (**таблица 4**) обнаружены достоверные отличия в группе грам-отрицательной флоры и энтерококков.

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительная группа пациентов (57%), считающих себя здоровыми и/или не обращающихся к врачу, находилась в состоянии субоптимального статуса здоровья и характеризовалась недостаточным суммарным количеством микрофлоры. Так, в «Критериях нормы кишечной флоры» Р.Б. Эпштейн-Литвак и Р.Л. Вильшанской (1970 г.) суммарное количество микроорганизмов должно превышать 107, а в «Критериях нормы кишечной микрофлоры» В.М. Бондаренко, Б.В. Боева, А.А. Воробьева (1998 г.) обозначено нормальное суммарное количество микроорганизмов выше 108. Полученные новые данные значимы для практической медицины в плане разработки новых стандартов в отношении нормы микробиоценоза кишечника.

Многочисленными исследованиями доказано влияние изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры на утилизацию питательных веществ и защиту от агрессивного воздействия окружающей среды, повышение или снижение риска развития хронических неинфекционных заболеваний [1–5, 10]. Доказана значимость применения МПК в коррекции нарушений биоценоза кишечника при повышении показателей субоптимального статуса здоровья,

Показатель	До приема МПК			После приема МПК			P-Value (Wilcoxon)		
	Курс менее 1 мес.	От 1 до 2 мес.	Полный курс (2 мес.)	Курс менее 1 мес.	От 1 до 2 мес.	Полный курс (2 мес.)	Курс менее 1 мес.	От 1 до 2 мес.	Полный курс (2 мес.)
Степень микробиологических нарушений									
Среднее	1,2632	1,4	1,52	1,3571	1,23	1,08	0,011	0,0001	<0,05
Медиана	1	1	2	1	1	1			
Микробное разнообразие (медиана)	8	9	9	8	8,5	7	<0,05	<0,05	<0,05

Таблица 3. Отличия показателей биоценоза кишечника в зависимости от длительности приема МПК
Table 3. Differences in suboptimal status indicators depending on the MPC course duration

Признак		Всего n=114 (100%)			
		SHS<13 n=49 (43,0%)		SHS≥13 n=65 (57,0%)	
		До приема МПК	После приема МПК	До приема МПК	После приема МПК
бифидобактерии	p>0,05	3±0,89	3±0,67	3±0,79	3±0,34
лактобактерии	p>0,05	5±0,88	6±0,67	5±1,13	6±0,91
молочнокислый стрептококк	p>0,05	0±1,49	0±1,05	0±1,71	0±1,697
кloстридии	p>0,05	0±0,71	0±0,5	0±0,85	0±0,89
эшерихии	p>0,05	4±1,29	5±1,09	4±1,25	5±0,98
условно-патогенная флора	p>0,05	0±1,74	0±1,27	0±1,84	0±1,71
грамотрицательная флора	p<0,05	0±0,93	0±0,67	0±1,59	0±1,37
золотистый стафилококк	p>0,05	0±0,84	0±0,0	0±0,93	0±0,0
другие стафилококки	p>0,05	0±1,43	0±1,05	0±1,34	0±0,89
энтерококки	p<0,05	5±1,42	6±1,49	4,5±1,75	5±1,34
дрожжи	p>0,05	0±0,82	0±0,5	0±1,41	0±1,42
плесневые грибы	p>0,05	0±0,43	0±0,0	0±0,79	0±0,0

Таблица 4. Микробный состав (медиана степени обсемененности) до и после приема МПК в зависимости от субоптимального статуса
Table 4. Bacterial content (median) before and after taking the course of MPC, depending on the suboptimal status

что позволит проводить более ранний индивидуальный активный скрининг и коррекцию в данной категории пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные определяют важность активного изучения микробиома кишечника в диагностическом исследовании амбулаторных пациентов, считающих себя

здоровыми и не обращающихся к врачу. Для успешной ранней коррекции обсуждаемых нарушений возможно применение МПК, содержащего пищевые волокна (инулин) и олигосахариды (олигофруктоза). ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bruno G, Zaccari P, Rocco G, Scalse G, Panetta Cr, Porowska B, Pontone S, Severi C. Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified. *World J Gastroenterol.* 2019;25(22):2706-2719. doi: 10.3748/wjg.v25.i22.2706 PMID: 31235994
- Wei Wang, Yu-Xiang Yan. Suboptimal Health: a new health dimension for translational medicine. *Clinical and translational medicine.* 2012;1(28):2-6. doi: 10.1186/2001-1326-1-28 PMID: 23369267
- Simerzin VV, Fatenkov OV, Gagloeva IV, et al. Innovations in the diagnosis and treatment of patients with hypertriglyceridemia. *Science and innovation in medicine.* 2017;1(5):43-51. (In Russ.). [Симерзин В.В., Фатенков О.В., Гаглоева И.В. и др. Инновации в диагностике и лечении пациентов с гипертриглицеридемиями. *Наука и инновации в медицине.* 2017;1(5):43-51]. doi: 10.35693/2500-1388-2017-2-1-43-51
- Global Health Estimates 2015: Deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell.* 2018;6(174):1388-1405. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041 PMID: 30193112
- Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell.* 2018;6(174):1406-1423. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.047 PMID: 30193113
- Darmov IV, Chicherin IYu, Pogorelsky IP, et al. Survival of probiotic microorganisms in the gastrointestinal tract of experimental animals. *J Infectology.* 2012;1(4):68-74. (In Russ.). [Дармов И.В., Чичерин И.Ю., Погорельский И.П. и др. Выживаемость микроорганизмов пробиотиков в желудочно-кишечном тракте экспериментальных животных. *Журнал инфектологии.* 2012;1(4):68-74]. doi: 10.22625/2072-6732-2012-4-1-68-74
- Chicherin IYu, Pogorelsky IP, Lundovskikh IG, et al. Comparative assessment of survival of probiotic microorganisms during transit through the gastrointestinal tract of experimental animals and human volunteers. *Infectious diseases.* 2016;3(14):37-48. (In Russ.). [Чичерин И.Ю., Погорельский И.П., Лундовских И.Г. и др. Сравнительная оценка выживаемости и приживаемости пробиотических микроорганизмов при транзите по ЖКТ экспериментальных животных и людей-добровольцев. *Инфекционные болезни.* 2016;3(14):37-48].
- Abbasi J. Are Probiotics Money Down the Toilet? Or Worse? *JAMA.* 2019;321(7):633-635. doi: 10.1001/jama.2018.20798. PMID: 30698619
- Fominyh YuA, Zaharenko SM, Balukova EV. Infectious agents – intestinal microflora – infringement of the motility of intestines – the metabolic syndrome: cause and effect mutual relations. *Preventive and clinical medicine.* 2011;3(40):317-321. (In Russ.). [Фоминых Ю.А., Захаренко С.М., Балукова Е.В. Инфекционные агенты – кишечная микрофлора – нарушение моторики кишечника – метаболический синдром: причинно-следственные взаимоотношения. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2011;3(40):317-321].

УДК 613.28: 619:32:636.034
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-33-38

Анализ физико-химических показателей качества молока, потребляемого населением Самарской области

О.В. Сазонова, Д.О. Горбачев, Л.М. Бородина, М.Ю. Гаврюшин, И.В. Сынбулатов, О.В. Минько
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель — анализ физико-химических показателей качества молока наиболее популярных среди населения Самарской области торговых марок.

Материал и методы. Выборочное проспективное исследование физико-химических показателей качества молока. Выборка формировалась по результатам оценки частоты потребления различных торговых марок молока населением Самарской области. Проведен физико-химический анализ 5 образцов молока разных торговых марок, приобретенных в сети розничной торговли. Все измерения проводились в соответствии с нормативной документацией для каждого показателя.

Результаты и обсуждение. Только треть респондентов (32,6%) включают молоко в свой ежедневный рацион питания. Все пять образцов молока, подвергнутых физико-химической экспертизе, соответствовали требованиям действующей нормативной документации по исследуемым показателям. Однако при оценке пищевой ценности образцов по минеральному составу выявлено, что фактическое содержание фосфора и кальция значительно ниже значений соответствующих показателей, изложенных в справочнике «Химический состав и калорийность российских продуктов питания», по которому специалистами разрабатываются рационы питания.

Заключение. Молоко, приобретаемое в розничной сети, отвечает требованиям безопасности по физико-химическим показателям. Сниженный уровень потребления молока среди населения Самарской области требует принятия управленческих решений. При разработке рационов питания для отдельных групп населения необходимо учитывать фактический химический состав пищевого продукта, имеющий региональные и сезонные особенности.

Ключевые слова: гигиена питания, молоко, физико-химический анализ, пищевая ценность, минеральный состав.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Сазонова О.В., Горбачев Д.О., Бородина Л.М., Гаврюшин М.Ю., Сынбулатов И.В., Минько О.В. **Анализ физико-химических показателей качества молока, потребляемого населением Самарской области.** *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(1):33-38.
doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-33-38

Сведения об авторах

Сазонова О.В. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков.

ORCID: 0000-0002-4130-492X

E-mail: ov_2004@mail.ru

Горбачев Д.О. — к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков.

ORCID: 0000-0002-8044-9806

E-mail: dmitriy-426@rambler.ru

Бородина Л.М. — к.м.н., доцент, доцент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков.

ORCID: 0000-0002-5165-8254

E-mail: smlm@mail.ru

Гаврюшин М.Ю. — к.м.н., старший преподаватель кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков.

ORCID: 0000-0002-0897-7700

E-mail: muiltex555@yandex.ru

Сынбулатов И.В. — ассистент кафедры химии фармацевтического факультета.

ORCID: 0000-0003-3048-7430

E-mail: only.rodix@gmail.com

Минько О.В. — аспирант кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков.

ORCID: 0000-0001-5776-4501

E-mail: s.minkoolga@gmail.com

Автор для переписки

Сазонова Ольга Викторовна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: ov_2004@mail.ru

НД — нормативная документация; СОМО — сухой обезжиренный молочный остаток.

Рукопись получена: 30.11.2020

Рецензия получена: 01.02.2021

Решение о публикации принято: 10.02.2021

Quality of milk consumed in Samara region: An analysis of milk physical and chemical characteristics

Olga V. Sazonova, Dmitrii O. Gorbachev, Lyubov M. Borodina, Mikhail Yu. Gavryushin,
Irek V. Synbulatov, Olga V. Minko

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Objectives — an analysis of physical and chemical indicators of milk quality produced under the most popular brands in the Samara region.

Material and methods. The study was selective and prospective, focused on the physical and chemical indices of milk quality. The sampling was based on the results of the assessment of the frequency of consumption of various brands of milk by the population of the

Samara region. The analysis included five samples of milk of different brands, purchased in the retail food store chain, and assessed their various physical and chemical indicators. All measurements were performed in accordance with the regulatory documentation.

Results. Only 1/3 part of respondents (32.6%) included milk in their daily diet. All five milk samples subjected to physical and chemical examination met the requirements of the current regulatory

documentation. However, in assessing the nutritional value of the samples by mineral composition, it was found that the actual content of phosphorus and calcium is significantly lower than the values of the corresponding indicators set out in the handbook "Chemical composition and calorie content of Russian food products" that is used as a guide by nutrition specialists.

Conclusion. Milk purchased in the food store chain met the safety requirements for physical and chemical indicators. The reduced level of milk consumption among the population of the Samara region requires management decisions. The actual chemical composition of this product, which has regional and seasonal characteristics, should be taken into account in the development of diets for defined population groups.

Keywords: food hygiene, milk, physical and chemical analysis, nutritional value, mineral composition.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Sazonova OV, Gorbachev DO, Borodina LM, Gavryushin MYu, Synbulatov IV, Minko OV. **Quality of milk consumed in Samara region: An analysis of milk physical and chemical characteristics.** *Science & Innovations in Medicine.* 2021;6(1):33-38. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-33-38

Information about authors

Olga V. Sazonova – PhD, Associate professor, Head of the Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-4130-492X
E-mail: ov_2004@mail.ru

Dmitrii O. Gorbachev – PhD, Associate professor, Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-8044-9806
E-mail: dmitriy-426@rambler.ru

Lyubov M. Borodina – PhD, Associate professor, Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-5165-8254
E-mail: smlm@mail.ru

Mikhail Yu. Gavryushin – PhD, Associate professor, Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0002-0897-7700
E-mail: multex555@yandex.ru

Irek V. Synbulatov – assistant of the Department of Chemistry, Faculty of pharmacy. ORCID: 0000-0003-3048-7430
E-mail: only.rodis@gmail.com

Olga V. Minko – postgraduate student of the Department of Food hygiene with the course of hygiene of children and adolescents. ORCID: 0000-0001-5776-4501
E-mail: s.minkoolga@gmail.com

Corresponding Author

Olga V. Sazonova
Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: ov_2004@mail.ru

Received: 30.11.2020

Revision Received: 01.02.2021

Accepted: 10.02.2021

■ ВВЕДЕНИЕ

Важнейшей социально-экономической задачей государства является обеспечение населения качественным и полноценным питанием [1]. В первую очередь это касается продуктов потребительской корзины, в том числе молока и молочных продуктов [2, 3]. Молоко содержит нутриенты, являющиеся важнейшими биологическими компонентами для человека [4, 5, 6].

Наряду с достаточным количеством молока и молочных продуктов, представленных на потребительском рынке, большое значение имеет их качество, напрямую связанное с первичной обработкой и переработкой [5, 6].

Высокие пищевые, биологические и лечебные свойства молока обуславливаются многими факторами, прежде всего многообразием составных компонентов. Поэтому при систематическом потреблении молока человек получает жизненно необходимые для нормального развития организма вещества. Это обеспечивается не только увеличением количества потребляемого молока, но и улучшением его санитарно-химических качеств и полноценности питательных свойств [6, 7, 8, 9].

Качество и полноценность молока складываются из множества различных показателей. Пищевая ценность является ключевым для определения пользы молочных продуктов. Для продуктов с одинаковым процентом жирности основным критерием выбора наиболее ценного продукта будет содержание белка [10].

Помимо пищевой ценности, специалисты обращают внимание на наличие примесей отсутствующих в натуральном молоке соды и крахмала. Также важны такие показатели, как сухое вещество, сухой обезжиренный молочный остаток, отражающие натуральность и полноценность сырьев [11, 12].

Поскольку уровень потребления молочных продуктов из масс-маркета значительно превышает потребление деревенской продукции, основное внимание в оценке молока и молочных продуктов должно быть

направлено на продукцию из сетей розничной торговли [13, 14]. С учетом биологических свойств и высокой потребностью населения в доброкачественной молочной продукции необходим анализ безопасности и пищевой ценности пакетированного молока как одного из основных продуктов потребительской корзины.

■ ЦЕЛЬ

Анализ физико-химических показателей качества молока наиболее популярных среди населения Самарской области торговых марок.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Научная работа представляет собой выборочное проспективное исследование физико-химических показателей качества молока с учетом потребительских предпочтений населения Самарской области. Выборка молока формировалась по результатам оценки характерных особенностей и частоты потребления тех или иных торговых марок молока населением Самарской области путем проведения сплошного анкетирования. В опросе приняли участие 2360 респондентов в возрасте от 18 до 60 лет (женщин – 1900 чел., мужчин – 460 чел.). Репрезентативность данной выборки подтверждена расчетом с использованием формулы определения необходимых наблюдений и обеспечивалась со статистической ошибкой 5%. Достоверность определялась с помощью коэффициента Стьюдента. Разработанная анкета содержала 17 вопросов (более 50 вариантов ответа), которые были отобраны для достижения цели настоящего исследования. Вопросы анкеты включали сведения о поле, возрасте, социальном статусе, семейном положении и наличии детей в семье. Вопросы были направлены и на выяснение таких моментов, как частота, объем и способ потребления молока, предпочтительная упаковка и марка приобретаемой продукции. Также анкета включала вопросы о причинах выбора той или иной марки молока и об осведомленности населения о пищевой ценности

данного продукта. Анкетно-опросный метод проводился с использованием Google-формы.

Исследование молока проводилось в лаборатории санитарно-химических методов исследования НИИ гигиены ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Физико-химическому исследованию подвергались пять образцов питьевого пастеризованного молока, приобретенные в сети розничной торговли (таблица 1).

Отбор проб, пробоподготовка, методика выполнения измерений и обработка результата химического эксперимента для каждого показателя проводились в соответствии с нормативной документацией (НД). Ниже в тексте приведены аналитические методы, используемые для определения соответствующих физико-химических показателей качества.

Массовую долю жира, «сухое вещество», «СОМО» (сухой обезжиренный молочный остаток) определяли гравиметрическим методом на аналитических весах «ЛВ 210 А» (Россия) согласно ГОСТ 22760-77 «Молочные продукты. Гравиметрический метод определения жира» и ГОСТ Р 54761-2011 «Молоко и молочная продукция. Методы определения массовой доли сухого обезжиренного молочного остатка».

Показатели «массовая доля белка», «массовая доля общего фосфора» определены абсорбционным фотокolorиметрическим методом на приборе «КФК-3-01» (Россия) при длине волны 450 нм и 820 нм соответственно (ГОСТ 31584-2012 «Молоко. Спектрофотометрический метод определения массовой доли общего фосфора» и ГОСТ 25179-2014 «Молоко и молочные продукты. Методы определения массовой доли белка»).

Показатель «массовая доля сахара» и содержание крахмала определяли методом йодометрического титрования по ГОСТ Р 54667-2011 «Молоко и продукты переработки молока. Методы определения массовой доли сахаров» и ГОСТ Р 54759-2011 «Продукты переработки молока. Методы определения массовой доли крахмала».

Определение показателя «кислотность» проводилось титриметрическим методом нейтрализации свободных кислот 0,1М раствором натрия гидроксида с индикацией по фенолфталеину согласно ГОСТ Р 54669-2011 «Молоко и продукты переработки молока. Методы определения кислотности».

№	Наименование торговой марки	Производитель (место производства)	Пищевая ценность, г в 100 г*		
			Жиры	Белки	Углеводы
1	«Домик в деревне»	АО «ВБД» (г. Самара)	2,5	3,0	4,7
2	«Простоквашино»	АО «Данон» (г. Самара)	2,5	3,0	4,7
3	«Тольятти молоко»	«Тольятти молоко» (г. Самара)	3,2	3,0	4,7
4	«Вкуснотеево»	ОАО «Молочный завод» (г. Ульяновск)	3,2	3,0	4,7
5	«Пестравка молоко»	ООО Маслозавод «Пестравский» (с. Пестравка, Самарская обл.)	2,5	3,0	4,7

Примечание: *согласно информации на упаковке продукции.

Таблица 1. Характеристика объектов исследования
Table 1. Characteristics of the samples under study

Идентификация соды проводилась визуальным колориметрическим способом по изменению окраски бромтимолового синего (предел обнаружения соды 0,05 г) по ГОСТ 24065-80 «Молоко. Методы определения соды».

Для определения плотности образцов применялся ареометрический способ согласно ГОСТ Р 54758-2011 «Молоко и продукты переработки молока. Методы определения плотности».

Показатель «содержание кальция» определен безиндикаторным перманганатометрическим титрованием по ГОСТ Р 55331-2013 «Молоко и молочные продукты. Титриметрический метод определения содержания кальция».

Содержание свинца, кадмия, меди, цинка в пробах определено методом инверсионной-вольтамперометрии на приборе «АВС 1.1» (Россия) по ГОСТ 33824-2016 «Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения содержания токсичных элементов (кадмия, свинца, меди и цинка)».

Обработка результатов химического эксперимента проводилась согласно пунктам «Обработка результатов» соответствующей нормативной документации.

Необходимость оценки содержания белка, кальция, фосфора, а также наличия свинца и кадмия в потребляемом молоке связана со спецификой молока-сырья. Необходимость анализа меди, цинка, содержания СОМО, сухих веществ, соды, крахмала обоснована требованиями технических регламентов таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции».

Сбор и хранение первичных данных выполняли в среде «Microsoft Excel 2013» (Microsoft, США). Статистическую обработку полученных материалов проводили с использованием пакета программ Statistica (StatSoft Inc.; США, версия 13.1).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анкетно-опросного метода выявлено, что доля населения, употребляющего молоко и молочные продукты, в 2 раза меньше, чем респондентов, исключающих данные продукты из своего рациона питания (32,6% и 67,4% соответственно). Среди всех опрошенных у 45,34% в семье есть дети, что также может являться косвенной причиной использования молока в рационе питания. При этом причинами отсутствия молока в ежедневном рационе в 77% случаев респонденты отмечали вкусовые предпочтения, а в 23% — непереносимость лактозы.

Среди опрошенного населения, включающего молоко в свой рацион питания (1590 респондентов), наиболее регулярно встречающаяся частота употребления молока — 1–2 раза в день (32,6%) либо 2–3 раза в неделю (24,58%). Количество потребляемого молока среди респондентов составляло 50–200 мл за один прием. Большинство из

опрошенных потребителей приобретает молоко в пластиковых бутылках (65%) и коробочных упаковках (33%).

Исходя из возможности выбора в анкете 2–3 торговых марок из 10 представленных на потребительском рынке Самарской области, наиболее популярными среди респондентов явились следующие марки молочных продуктов: «Простоквашино» (58%), «Пестравка» (42%), «Домик в деревне» (35,5%), «Вкуснотеево» (11%) и «Тольятти молоко» (10%). Среди основных причин выбора данных марок респонденты отмечали наличие положительной информации о качестве продукции, длительный срок годности, а также пастеризацию как способ подготовки питьевого молока. В ходе анкетирования были получены данные о потребляемых марках и среднем ежедневном количестве выпиваемого респондентами молока. Исходя из этого, было выбрано пять наиболее популярных производителей для проведения оценки физико-химических показателей качества и безопасности продукции.

Исследованные образцы молока по показателям массовой доли белка, плотности, сухому обезжиренному молочному остатку (СОМО) и кислотности соответствовали требованиям ГОСТ 31450-2013 «Молоко питьевое. Технические условия», что свидетельствует о натуральности продукции, представленной в масс-маркете. Массовая доля белка в каждом образце была не ниже значений, указанных на упаковках продукции (таблица 2).

Требования безопасности молока и молочной продукции представлены в разработанных нормативно-технических документах: ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» и ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». По результатам физико-химического анализа содержание примесей (свинец, кадмий, медь, цинк), а также показатели массовой доли жира, белка и СОМО соответствовали требованиям нормативно-технических документов (таблица 3).

Массовая доля жира в образцах №1 и №3 не соответствовала значениям, приведенным на упаковке изделий. При этом в образце №1 фактическое значение массовой доли жира превышена на 0,22%, а в образце 3 – снижена на 0,29% (таблица 3).

Определяемый показатель	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5	Норма
Массовая доля белка, % (г.¹)	3,1±0,18 (3,0¹)	3,5±0,1 (3,0¹)	3,1±0,18 (3,0¹)	3,26±0,18 (3,0¹)	3,3±0,18 (3,0¹)	Не менее 3,0
Плотность, кг/м³	1029,3±0,5	1029,7±0,5	1029,3±0,5	1029,0±0,5	1029,5±0,5	Не менее 1028²/1027³
СОМО, %	9,51	8,27	8,69	9,14	8,57	Не менее 8,2
Кислотность, °Т	17,5±1,9	16,8±1,9	16,0±1,9	17,0±1,9	15,3±1,9	Не более 21

Примечание: 1 – согласно информации на упаковке продукции; 2 – норма для образцов с содержанием жира >2,5%; 3 – норма для образцов с содержанием жира <2,5%.

Таблица 2. Результаты физико-химических исследований образцов молока по требованиям ГОСТ 31450-2013 «Молоко питьевое. Технические условия»

Table 2. Results of physical and chemical studies of milk samples according to the requirements of GOST 31450-2013 "Liquid milk. Technical specifications"

Определяемый показатель	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5	Норма
Массовая доля жира, % (г.)	2,72±0,03 (2,5¹)	2,45±0,03 (2,5¹)	2,91±0,03 (3,2¹)	3,26±0,03 (3,2¹)	2,52±0,03 (2,5¹)	0,1–9,9
Белок, %	3,1±0,2	3,5±0,2	3,1±0,2	3,2±0,2	3,3±0,2	Не менее 2,8
СОМО, %	9,51±0,4	8,27±0,4	8,69±0,4	9,14±0,4	8,57±0,4	Не менее 8
Свинец, мг/кг	0,017±0,008	0,006±0,003	0,011±0,005	0,004±0,002	0,005±0,002	Не более 0,1
Кадмий, мг/кг	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	<0,002	Не более 0,03
Медь, мг/кг	0,224±0,085	0,191±0,072	0,178±0,068	0,154±0,058	0,023±0,009	1,0²
Цинк, мг/кг	0,985±0,296	1,369±0,411	1,26±0,378	0,597±0,179	1,769±0,531	5,0²

Примечание: 1 – согласно информации на упаковке продукции; 2 – согласно постановлению главного санитарного врача №4089-86 от 31.03.1986 г.

Таблица 3. Результаты химического исследования образцов молока по требованиям нормативно-технических документов

Table 3. Results of the chemical study of milk samples according to the requirements of regulatory and technical documents

Определяемый показатель	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5	Методика измерения
Сода, %	Не обн.	ГОСТ 24065-80				
Крахмал, %	Не обн.	ГОСТ Р 54759-2011				

Таблица 4. Результаты санитарно-химического исследования образцов молока по требованиям ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств»

Table 4. Results of sanitary and chemical research of milk samples according to the requirements of TR CU 029/2012 "Safety requirements for food additives, flavorings and technological aids"

Содержание примесей соды и крахмала в молоке свидетельствует о том, что недобросовестный производитель скрывает некачественный продукт, изменяя значения показателей кислотности и плотности изделия. Нормативно-техническим документом (ТР ТС «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств») регламентируется отсутствие примесей соды и крахмала в молоке. В образцах, подлежащих анализу в настоящем исследовании, содержание соды и крахмала не обнаружено (таблица 4).

Помимо содержания белка и жира в образцах молока, в настоящем исследовании пищевая ценность продукта анализировалась по содержанию углеводов, кальция и фосфора. Также оценивалось сухое вещество образцов молока, доля которого в натуральном продукте должна быть выше 11,8% (таблица 5).

Выявлено, что содержание углеводов в образцах молока было снижено относительно значений, указанных на упаковке продукции. Содержание сухого вещества в образцах №2 и №5 было ниже значений,

Определяемый показатель	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5	Методика измерения
Углеводы, % (г.)	4,53±0,5 (4,7 ¹)	3,92±0,5 (4,7 ¹)	4,34±0,5 (4,7 ¹)	4,43±0,5 (4,7 ¹)	4,10±0,5 (4,7 ¹)	ГОСТ Р 54667-2011
Сухое вещество, %	12,23	10,72	11,6	12,4	11,09	ГОСТ Р 54761-2011
Содержание кальция, г в 100 г продукта	0,106±0,005	0,109±0,005	0,110±0,005	0,103±0,005	0,105±0,005	ГОСТ Р 55331-2012
Общий фосфор, г в 100 г продукта	0,0434±0,000005	0,0545±0,000005	0,0538±0,000005	0,0498±0,000005	0,0547±0,000005	ГОСТ 31584-2012

Примечание: 1 – согласно информации на упаковке продукции.

Таблица 5. Результаты определения показателей пищевой ценности образцов молока

Table 5. Results of determining the nutritional value of milk samples

характеризующих натуральное молоко (11,8%). Обращают на себя внимание полученные значения кальция и фосфора в продуктах. Известно, что рацион питания, в том числе организованного детского, диетического (лечебного), лечебно-профилактического, а также питания отдельных групп населения, составляется с использованием справочников (руководств), включающих химический состав и калорийность российских продуктов питания. Сравнительный анализ результатов оценки содержания в образцах молока таких важнейших в питании человека минеральных веществ, как кальций и фосфор, и значений, указанных в справочнике, показал, что фактическое содержание данных минералов ниже данных литературы. Коллективом авторов отмечается, что по содержанию макрокомпонентов расхождение в фактических и табличных данных может достигать до 7% для каждого из макрокомпонентов, 15% для микрокомпонентов [15]. Однако содержание фосфора в образцах молока не превышало 0,054 г в 100 г продукта, при этом, согласно справочной информации, при потреблении 100 г молока человек получает 90±13,5 мг (0,077–103 г) данного минерального вещества. Содержание кальция в изученных образцах молока была в пределах 0,103–0,110 г в 100 г продукта, хотя

в данных литературы указаны значения в 120±18 мг (0,102–138 г).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования получены данные о нарушении структуры питания более половины опрошенного населения Самарской области. Нарушение состоит в отсутствии молока в ежедневном рационе питания. Выявленные среди респондентов, потребляющих молоко, предпочтения по торговым маркам определили 5 наиболее популярных наименований молока, образцы которых подверглись физико-химическому анализу. Результаты анализа показали, что молоко, потребляемое населением Самарской области, отвечает требованиям безопасности и является полноценным по содержанию основных пищевых веществ пищевым продуктом.

Выявленные различия фактического содержания кальция и фосфора в изученных образцах молока и справочных значений указывают на то, что при разработке рационов питания для отдельных групп населения необходимо учитывать фактический химический состав пищевых продуктов, реализуемых в торговых сетях, поскольку содержание конкретных пищевых веществ в продукте может иметь региональные особенности. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ivanova MV. The examination of the consumer basket in the Russian Federation. *Aktual'nye voprosy nauki i obrazovaniya: teorija i praktika*. 2015;309-322. (In Russ.). [Иванова М.В. Исследование потребительской корзины в РФ. *Актуальные вопросы науки и образования: теория и практика*. 2015;309-322].
- Belova LV, Pil'kova TYu, Razuvaeva PYu. About the Russian consumers and tasks of specialists of Rospotrebnadzor of ensuring quality and safety of food products on the example of the Leningrad region. *Public health and life environment*. 2014;3(252);9-11. (In Russ.). [Белова Л.В., Пилькова Т.Ю., Разуваева С.Ю. О российских потребителях и задачах специалистов Роспотребнадзора по обеспечению качества и безопасности пищевой продукции на примере Ленинградской области. *Здоровье населения и среда обитания*. 2014;3(252);9-11].
- Vilenskij IL, Minaev BD. Norms of food consumption in the Russian Federation as an indicator of quality of life. *Problemy gigenicheskoj bezopasnosti i upravlenija faktorami riska dlja zdorov'ja naselenija*. Nizhnij Novgorod, 2015:87-92. (In Russ.). [Виленский И.Л., Минаев Б.Д. Нормы потребления продуктов питания в Российской Федерации как индикатор качества жизни. *Проблемы гигиенической безопасности и управления факторами риска для здоровья населения*. Нижний Новгород, 2015;87-92].
- Kanarejkin SG, Kanarejkin VI. Mare's milk is a unique raw material for healthy food products. *Izvestija Orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2016;4(60);150-152. (In Russ.). [Канарейкин С.Г., Канарейкин В.И. Кобылье молоко – уникальное сырье для продуктов здорового питания. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2016;4(60);150-152].
- Kodencova VM, Vrzhesinskaja OA, Risnik DV, et al. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Problems of nutrition*. 2017;86(4);113-124. (In Russ.). [Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. и др. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы. *Вопросы питания*. 2017;86(4);113-124]. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00067
- Morgunova EM, Fedorenko EV, Zhurnja AA. Chemical composition and food value of milk and dairy products, presented in the market of the Republic of Belarus. *Pishhevaja promyshlennost': nauka i tehnologii*. 2018;4(42);6-20. (In Russ.). [Моргунова Е.М., Федоренко Е.В., Журня А.А. Химический состав и пищевая ценность молока и молочных продуктов, представленных на рынке Республики Беларусь. *Пищевая промышленность: наука и технологии*. 2018;4(42);6-20].
- Rybalova TI. The dairy industry of Russia in 2018. *Molochnaja promyshlennost'*. 2019;1;4-9. (In Russ.). [Рыбалова Т.И. Молочная индустрия России в 2018 г. *Молочная промышленность*. 2019;1;4-9].
- Gorlov IF, Fedotova GV, Mosolova NI, et al. Assessment and the current state of the dairy production in Russia. *Izvestia of the lower Volga agro-university complex*. 2019;2;5-10. (In Russ.). [Горлов И.Ф.,

- Федотова Г.В., Мосолова Н.И. и др. Оценка современного состояния молочного производства в России. *Известия Нижегородского агроуниверситетского комплекса: наука и высшее профессиональное образование*. 2019;2;5-10]. doi: 10.32786/2071-9485-2019-02-23
9. Titov EI, Tihomirova NA, Ionova II. Investigation of the iron-binding capacity of the bovine lactoferrin. *Problems of nutrition*. 2019;1;91-96. (In Russ.). [Титов Е.И., Тихомирова Н.А., Ионова И.И. Выделение и изучение железосвязывающей способности лактоферрина коровьего молока. *Вопросы питания*. 2019;1;91-96]. doi: 10.24411/0042-8833-2019-1001
 10. Glushak AY, Demicheva EA, Vil'jamov AO, et al. Sanitary and hygienic assessment of authenticity of dairy products. *The Journal Health. Medical Ecology. Science*. 2013;2-3(52):35-38. (In Russ.). [Глушак А.Я., Демичева Е.А., Вильямов А.О. и др. Санитарно-гигиеническая оценка подлинности молочной продукции. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2013;2-3(52):35-38].
 11. Voronkova MV, Bulgakova VP. Determination in milk of soda and starch. *Razvitie nauchnoj, tvorcheskoj i innovacionnoj dejatel'nosti molodjzhi*. 2017;6-8. (In Russ.). [Воронкова М.В., Булгакова В.П. Определение в молоке соды и крахмала. *Развитие научной, творческой и инновационной деятельности молодежи*. 2017; 6-8].
 12. Kabanov RV, Nikolaeva AS. Sanitary and hygienic examination of milk. *Studencheskaja nauka i medicina XXI veka: tradicii, innovacii i priority*. 2016;167. (In Russ.). [Кабанов Р.В., Николаева А.С. Санитарно-гигиеническая экспертиза молока. *Студенческая наука и медицина XXI века: традиции, инновации и приоритеты*. 2016;167].
 13. Repineckij AI. Samara region in the population census reports. *Samara journal of science*. 2013;4(5);129-132. (In Russ.). [Репинецкий А.И. Самарская область по материалам переписей населения страны. *Самарский научный вестник*. 2013;4(5);129-132].
 14. Romanchenko SV. The security problem of raw milk and milk products. *Engineering industry and life safety*. 2015;3(25);11-16. (In Russ.). [Романченко С.В. Проблема безопасности молочного сырья и молочных продуктов. *Машиностроение и безопасность жизнедеятельности*. 2015;3(25);11-16].
 15. Tutelyan VA. Chemical composition and caloric content of Russian food products. Handbook. М., 2012. (In Russ.). [Тутельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания. Справочник. М., 2012].

УДК 616.91-06:616.61-008.6-079.4
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-2-39-44

Возможности раннего выявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом

М.В. Стулова, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов,
Л.Л. Попова, А.В. Любушкина, А.П. Кудряшов

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

Аннотация

Цель – разработать на основе математико-статистического анализа клинико-функциональных и инструментальных данных метод ранней (через 3-е суток от начала заболевания) дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) от других инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Материал и методы. Осуществлено комплексное клинико-функциональное и ультразвуковое обследование 276 пациентов с различными инфекционными и неинфекционными заболеваниями в период 4–5 суток от начала заболевания.

Результаты. На основе дискриминантного анализа полученных данных разработана дискриминантная функция ранней дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Заключение. Индекс точности дифференциальной диагностики ГЛПС с помощью разработанной дискриминантной функции составляет 96%.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, дифференциальная диагностика, дискриминантный анализ.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Стулова М.В., Константинов Д.Ю., Недугов Г.В., Попова Л.Л., Любушкина А.В., Кудряшов А.П. **Возможности раннего выявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом.** *Наука и инновации в медицине.* 2021;6(1):39-44.
doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-39-44

Сведения об авторах

Стулова М.В. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0002-6169-1701
E-mail: mariastulova@gmail.com

Константинов Д.Ю. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.
ORCID 0000-0002-6177-8487

E-mail: dk.samgmu@mail.ru

Недугов Г.В. – к.м.н., доцент кафедры судебной медицины.

ORCID: 0000-0002-7380-3766

E-mail: nedugovh@mail.ru

Попова Л.Л. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией. ORCID: 0000-0003-0549-361X

E-mail: ll_popova@mail.ru

Любушкина А.В. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.

ORCID: 0000-0002-0348-9118

E-mail: a.lyubushkina@mail.ru

Кудряшов А.П. – врач ультразвуковой диагностики.

ORCID: 0000-0002-9112-3799

E-mail: ak.sm@mail.ru

Автор для переписки

Стулова Мария Владимировна

Адрес: пер. Севастопольский, 3, кв. 95, Самара, Россия, 443023.

E-mail: mariastulova@gmail.com

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом;

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата;

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата;

ВКР – вертикальный косой размер; ККР – краниокаудальный размер.

Рукопись получена: 20.11.2020

Рецензия получена: 26.01.2021

Решение о публикации принято: 12.02.2021

Opportunity of early detection of hemorrhagic fever with renal syndrome

Mariya V. Stulova, Dmitrii Yu. Konstantinov, German V. Nedugov,
Larisa L. Popova, Anna V. Lyubushkina, Aleksei P. Kudryashov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Annotation

Objectives – to develop a method of early differential diagnosis of the hemorrhagic fever with renal syndrome (in 3 days after the onset) from other infectious and non-infectious diseases on the basis of mathematical-statistical analysis of clinical, functional and instrumental data.

Material and methods. The study presented a complex clinical, functional and ultrasound examinations of 276 patients with various infectious and non-infectious diseases performed within 4 or 5 days from the onset of the disease.

Results. Based on the discriminant analysis of the obtained data, a discriminant model for early differential diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome was developed.

Conclusion. The accuracy index of the differential diagnosis of HFRS using the developed discriminant model is 96%.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, differential diagnosis, discriminant analysis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Stulova MV, Konstantinov DY, Nedugov GV,

Popova LL, Lyubushkina AV, Kudryashov AP.

Opportunity of early detection of hemorrhagic fever with renal syndrome.

Science and Innovations in Medicine. 2021;6(1):39-44.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-39-44

Information about authors

Mariya V. Stulova – assistant of the Department of Infectious

diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0002-6169-1701

E-mail: mariastulova@gmail.com

Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor, Head of the Department of Infectious diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0002-6177-8487
E-mail: dk.samgmu@mail.ru
German V. Nedugov – PhD, Associate professor, Department of forensic medicine. ORCID: 0000-0002-7380-3766
E-mail: nedugovh@mail.ru
Larisa L. Popova – PhD, Professor, Department of Infectious diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0003-0549-361X
E-mail: ll_popova@mail.ru
Anna V. Lyubushkina – assistant of the Department of Infectious diseases with epidemiology. ORCID: 0000-0002-0348-9118
E-mail: a.lyubushkina@mail.ru

Aleksei P. Kudryashov – ultrasound diagnostics doctor.
ORCID: 0000-0002-9112-3799
E-mail: ak.sm@mail.ru

Corresponding Author

Mariya V. Stulova
Address: 3 per. Sevastopolsky, apt. 95, Samara, Russia, 443023.
E-mail: mariastulova@gmail.com

Received: 20.11.2020

Revision Received: 26.01.2021

Accepted: 12.02.2021

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – зоонозная хантавирусная инфекция, характеризующаяся системным поражением микроциркуляторного русла, тромбгеморрагическим синдромом и преимущественным поражением почек. Клинические проявления ГЛПС включают лихорадку, интоксикацию, геморрагический синдром, острое повреждение почек, в тяжелых случаях – развитие острой почечной недостаточности. В клинической практике ГЛПС необходимо дифференцировать с лептоспирозом, острым гломерулонефритом, пиелонефритом, энтеровирусной инфекцией, прочими геморрагическими лихорадками, клещевым энцефалитом, сепсисом, пневмонией. В связи со схожестью ряда клинико-лабораторных синдромов ГЛПС с перечисленными заболеваниями, а также патоморфозом ГЛПС на современном этапе, клинико-лабораторная диагностика ГЛПС характеризуется значительными трудностями, осуществляется в поздние сроки (спустя 6 суток от начала заболевания) и сопровождается большим количеством диагностических ошибок [1–4].

Поскольку от своевременно правильно поставленного диагноза на догоспитальном этапе зависит дальнейшая судьба больного, весьма актуальным является поиск методов ранней дифференциальной диагностики ГЛПС.

Несмотря на то что «золотым стандартом» диагностики ГЛПС являются методы серологического выявления антител к хантавирусам в крови больного, данный подход не может считаться удовлетворительным в целях ранней дифференциальной диагностики ГЛПС. Это объясняется тем, что серологические методы имеют существенное диагностическое значение только при условии их многократного применения с регистрацией нарастания титра антител к хантавирусам в динамике, т.к. на догоспитальном этапе течения ГЛПС указанные антитела могут отсутствовать [5]. В отличие от крови, выявление антител к хантавирусам в моче больного в любой концентрации свидетельствует о манифестной инфекции ГЛПС [6]. Это позволяет осуществлять дифференциальную диагностику ГЛПС путем однократного определения в образце свежесобранной мочи больного антигена хантавируса с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и антител к нему с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител [7].

Однако указанный метод также делает возможной диагностику ГЛПС лишь на 5–13 сутки от начала

заболевания. В этой связи другие исследователи не оставляли попыток разработки иных методов ранней дифференциальной диагностики ГЛПС, в результате которых, например, была создана методика дифференциальной диагностики ГЛПС на догоспитальном этапе с помощью цитологического исследования мазка крови больного [8].

Тем не менее проблема ранней дифференциальной диагностики ГЛПС окончательно еще не решена. Известные методы ранней дифференциальной диагностики ГЛПС характеризуются невысокой точностью, а также ограниченным перечнем дифференцируемых заболеваний. Кроме того, для успешного решения задачи своевременной и точной диагностики ГЛПС и иных инфекционных заболеваний в инфектологии целесообразным считается использование математико-статистических методов, применение которых позволяет создавать вероятностные дифференциально-диагностические и прогностические алгоритмы [9].

ЦЕЛЬ

Разработать на основе математико-статистического анализа клинико-функциональных и инструментальных данных метод ранней (уже через 3-е суток от начала заболевания) дифференциальной диагностики ГЛПС от других инфекционных и неинфекционных заболеваний.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом настоящего исследования явились результаты комплексного обследования 276 пациентов с ГЛПС и иными инфекционными и неинфекционными заболеваниями, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета. Количественная характеристика имевшихся у пациентов заболеваний приведена в **таблице 1**. Каждый пациент поступал в клинику в период 4–5 суток от начала заболевания.

В ходе исследования регистрировали полученные на 4–5 сутки от начала заболевания результаты клинического (40 количественных и ранговых показателей, включая жалобы пациента) и ультразвукового (4 количественных показателя) обследования пациента. Группа из 10 клинических показателей (температура тела на момент поступления, количество эпизодов рвоты, выраженность диареи, суточный диурез, комплекс показателей гемодинамики и дыхания), а также все 4 ультразвуковых размерных показателя печени и

Заболевание	Форма/течение заболевания			Всего
	Легкая	Средняя	Тяжелая	
ГЛПС	10	59	26	95
Грипп	0	32	8	40
Лептоспироз	0	18	7	25
Клещевой энцефалит		15		15
Пиелонефрит	6	24	5	35
Сепсис		25		25
Пневмония	0	14	10	24
Гломерулонефрит		17		17
Итого	73	147	56	276

Таблица 1. Заболевания у обследованных пациентов

Table 1. Diseases in the examined patients

селезенки имели количественный характер. Для каждого из 30 оставшихся показателей (острое начало, выраженность озноба, сухость во рту, жажда, нарушение зрения, тошнота, икота, кашель, слабость, снижение аппетита, головная боль, головокружение, боль в пояснице, метеоризм, изменение цвета мочи, потливость, бессонница, запор, боль в глазных яблоках, энантема, экзантема, инъекция сосудов склер, абдоминальная боль, гиперемия лица и зева, хрипы в легких, симптом Пастернацкого, менингеальный синдром, пастозность лица, отеки на ногах) не количественного характера была разработана объективная ранговая шкала, отражающая выраженность показателя. Всего у каждого пациента на 4–5 сутки болезни было зарегистрировано 44 показателя, предназначенных для дискриминантного анализа. Выбывших из-под наблюдения или пациентов с неустановленным в итоге заболеванием в проведенном исследовании не было.

Наличие ГЛПС подтверждали реакцией непрямой иммунофлуоресценции при использовании метода флуоресцирующих антител. Исследование проводили с помощью парных сывороток. Диагностическим считали нарастание титра антител в 4 и более раз.

Полученные данные комплексного обследования 276 пациентов подвергали линейному дискриминантному анализу, используя пошаговый алгоритм с исключением. Целью дискриминантного анализа являлось построение классифицирующих функций, позволяющих по оптимальному набору дискриминирующих переменных отнести каждое новое наблюдение к одному из классов, отражающих либо наличие у пациента ГЛПС, либо отсутствие у него ГЛПС и наличие какого-либо иного инфекционного или неинфекционного заболевания.

В соответствии с указанным алгоритмом на первом этапе анализа все регистрировавшиеся в рамках настоящего исследования клинико-функциональные и инструментальные показатели были включены в дискриминантную модель, а затем на каждом шаге устранялись те из них, которые вносили малый вклад в задачу дифференциальной диагностики ГЛПС. В качестве определяющего фактора для исключения переменных из модели использовали значения их F -статистик. В частности, переменные подлежали исключению из состава модели при $F < 10,00$.

Тестирование точности итоговой дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС осуществляли по той же выборке из 276 пациентов путем определения таких базовых показателей значимости диагностических методов, как чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результатов диагностики и индекса точности. Определяли также и двусторонние интервальные оценки указанных параметров.

Дискриминантный анализ и иные использовавшиеся виды математико-статистической обработки данных выполняли с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2016 и Statistica (StatSoft) версии 7.0. Созданную дискриминантную модель реализовывали в формате программы для ЭВМ. Код программы составляли на языке программирования C# с использованием приложения Microsoft Visual Studio 2019.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На исходном этапе анализировали потенциальную диагностическую значимость 44 клинико-функциональных и инструментальных показателей. Из них в состав дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС вошли показатель суточного диуреза и ультразвуковые размерные показатели печени и селезенки: вертикальный косой размер (ВКР) правой доли печени, краниокаудальный размер (ККР) левой доли печени и площадь селезенки.

Разработанная на основе указанных показателей дискриминантная модель содержала следующие функции классификации:

$$F_1 = 0,0378x_1 + 2,4513x_2 - 0,6687x_3 + 0,0449x_4 - 187,981;$$

где F_1 и F_2 – значения функций классификации соответственно отсутствия и наличия ГЛПС у пациента; x_1 – суточный диурез, мл; x_2 – ВКР правой доли печени, мм; x_3 – ККР левой доли печени, мм; x_4 – площадь селезенки, см².

Полученные значения функций классификации позволяют вычислять вероятности отсутствия и наличия ГЛПС у пациента по формуле

$$P_1 = \frac{e^{F_1}}{e^{F_1} + e^{F_2}} = 1 - P_2, \quad P_2 = \frac{e^{F_2}}{e^{F_1} + e^{F_2}} = 1 - P_1,$$

где P_1 и P_2 – вероятности соответственно отсутствия и наличия ГЛПС. Разработанная дискриминантная модель в целом являлась статистически значимой ($F = 224,63$, $p < 0,00001$). Остальные оценки качества полученной дискриминантной модели приведены в **таблице 2**.

Полученные данные позволяют осуществлять раннюю дифференциальную диагностику ГЛПС. Для этого необходимо оценить у пациента с подозрением на ГЛПС комплекс из 4 указанных показателей и решить классифицирующие функции, подставив в них полученные значения. Затем нужно сравнить полученные значения. По результатам сравнения делается вывод об отсутствии или наличии ГЛПС у пациента. В частности,

Дискриминирующая переменная	Wilks' λ	Partial λ	F	p	Толерантность
Суточный диурез	0,329	0,704	114,179	$1,801 \cdot 10^{-22}$	0,720
ВКР правой доли печени	0,289	0,803	66,640	$1,239 \cdot 10^{-14}$	0,381
ККР левой доли печени	0,415	0,559	213,978	0	0,282
Площадь селезенки	0,313	0,740	95,367	$1,697 \cdot 10^{-19}$	0,394

Таблица 2. Характеристики переменных дискриминантной функции дифференциальной диагностики ГЛПС

Table 2. Characteristics of variables of the discriminant function of differential diagnostics of HFRS

результат $F_1 > F_2$ свидетельствует об отсутствии ГЛПС у пациента и наличии у него иного заболевания. Результат сравнения $F_1 < F_2$ указывает на наличие ГЛПС у пациента. При необходимости можно вычислить вероятность сделанного вывода путем вычисления отношения экспоненты большей классифицирующей функции к сумме экспонент обеих классифицирующих функций по вышеприведенной формуле.

Практическое использование разработанного метода ранней дифференциальной диагностики ГЛПС целесообразно показать на следующих клинических примерах.

Пример 1. У пациента с синдромом лихорадки на 4-е сутки от начала заболевания определены следующие значения суточного диуреза и ультразвуковых показателей печени и селезенки: суточный диурез – 500 мл; ВКР правой доли печени – 165 мм; ККР левой доли печени – 105 мм; площадь селезенки – 38 см².

Получаем следующие значения классифицирующих функций:

$$F_1 = 0,0378 \cdot 500 + 2,4513 \cdot 165 - 0,6687 \cdot 105 + 0,0449 \cdot 38 - 187,981 = 166,8762;$$

$$F_2 = 0,0308 \cdot 500 + 2,1792 \cdot 165 - 0,3094 \cdot 105 - 0,3791 \cdot 38 - 154,777 = 173,2982.$$

Поскольку $F_1 < F_2$, то делается вывод о наличии ГЛПС у данного пациента. Вероятность указанного вывода равна

$$P_2 = \frac{e^{173,2982}}{e^{166,8762} + e^{173,2982}} = 0,998.$$

В последующем у данного пациента на основании комплексного клиничко-лабораторного исследования была диагностирована среднетяжелая форма ГЛПС.

Пример 2. У пациента с синдромом лихорадки на 5-е сутки от начала заболевания определены следующие значения суточного диуреза и ультразвуковых

Диагноз	ГЛПС		Всего
	имелась	не имелась	
ГЛПС	94	7	101
Иное заболевание	1	174	175
Итого	95	181	276

Таблица 3. Результаты тестирования точности ранней дифференциальной диагностики ГЛПС

Table 3. Results of testing the accuracy of early differential diagnosis of HFRS

показателей печени и селезенки: суточный диурез – 300 мл; ВКР правой доли печени – 165 мм; ККР левой доли печени – 105 мм; площадь селезенки – 60 см².

Значения классифицирующих функций равны:

$$F_1 = 0,0378 \cdot 300 + 2,4513 \cdot 165 - 0,6687 \cdot 105 + 0,0449 \cdot 60 - 187,981 = 160,304;$$

$$F_2 = 0,0308 \cdot 300 + 2,1792 \cdot 165 - 0,3094 \cdot 105 - 0,3791 \cdot 60 - 154,777 = 158,798.$$

Поскольку $F_1 > F_2$, то делается вывод об отсутствии ГЛПС у данного пациента и наличии у него иного заболевания с вероятностью

$$P_2 = \frac{e^{160,304}}{e^{158,798} + e^{160,304}} = 0,818.$$

В последующем у данного пациента на основании комплексного клиничко-лабораторного исследования был диагностирован лептоспироз.

Результаты тестирования точности разработанной дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС указаны в **таблице 3**.

Полученные данные были использованы для определения таких базовых параметров диагностической значимости разработанной дискриминантной модели, как ее чувствительность, специфичность, ПЦПР и ПЦОР, индекс точности. Итоговые точечные и двусторонние 95% интервальные оценки указанных показателей приведены в **таблице 4**.

Для удобства практического использования разработанная дискриминантная модель ранней дифференциальной диагностики ГЛПС была реализована в формате программы для ЭВМ (**рисунки 1, 2**).

■ ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Итоговый результат дискриминантного анализа не является случайным. Видимо, вхождение показателя суточного диуреза и размерных характеристик печени и селезенки в диагностическую модель объясняется их количественным характером, более полно отражающим выраженность любого симптома по сравнению с его ранговым аналогом. Кроме того, известным является факт вовлечения печени в патологический процесс в остром периоде ГЛПС, сопровождающийся ее

Оценки	Точечные	95% интервальные	
Чувствительность	0,989	0,943	1,000
Специфичность	0,961	0,922	0,984
ПЦПР	0,931	0,862	0,972
ПЦОР	0,994	0,959	0,999
Индекс точности	0,971	0,944	0,987

Таблица 4. Точечные и 95% двусторонние интервальные оценки диагностической значимости дискриминантной модели ранней дифференциальной диагностики ГЛПС

Table 4. Point estimates and 95% two-sided confidence intervals of the diagnostic significance of the discriminant model of early differential diagnosis of HFRS

Рисунок 1. Стартовое окно программы «Калькулятор ранней дифференциальной диагностики ГЛПС» с введенными в текстовые поля данными из примера 1.

Figure 1. Starting window of the program "Calculator for early differential diagnosis of HFRS" with data entered in the text fields from example 1.

увеличением при сохранении исходных показателей селезенки. Следует полагать, что указанное обстоятельство позволяет дифференцировать изолированное увеличение печени при ГЛПС от гепатоспленомегалии или, наоборот, отсутствия существенных изменений размерных характеристик печени и селезенки при иных дифференцируемых заболеваниях [10].

В целом предлагаемый метод по сравнению с иными альтернативными диагностическими технологиями, не являющимися «золотым стандартом», обладает наилучшими характеристиками точности и своевременности дифференциальной диагностики ГЛПС, что подтверждается наличием соответствующего патента на изобретение (2683955 С1 RU). Индекс точности метода составляет 94–99%, что в сочетании с его простотой, возможностью формулирования вероятностных выводов в количественной форме и наличием программной реализации позволяет рекомендовать его для практического применения в клинической практике для ранней дифференциальной диагностики ГЛПС от иных инфекционных и неинфекционных заболеваний.

Рисунок 2. Окно калькулятора с количественным вероятностным выводом о наличии ГЛПС у пациента с показателями из примера 1.

Figure 2. Calculator window with a quantitative probabilistic conclusion about the presence of HFRS in a patient with indicators from example 1.

■ ВЫВОДЫ

1. Разработанная дискриминантная модель позволяет путем определения 4 объективных количественных показателей (суточный диурез, ВКР правой доли печени, ККР левой доли печени, площадь селезенки) осуществлять раннюю (через 3 суток от начала болезни) дифференциальную диагностику ГЛПС от других инфекционных и неинфекционных заболеваний.

2. Индекс точности дифференциальной диагностики ГЛПС с помощью разработанной дискриминантной модели составляет 97%. При этом чувствительность, специфичность и ПЦПР метода составляют соответственно 99, 96 и 93%.

3. Предложенную дискриминантную модель, в т.ч. и в формате разработанной программы для ЭВМ, целесообразно использовать в клинической практике для ранней дифференциальной диагностики ГЛПС от иных инфекционных и неинфекционных заболеваний. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sidelnikov YuN. Differential diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;13(13):150-3. (In Russ.). [Сидельников Ю.Н. Проблемы дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;13(13):150-3].
- Efimova EV, Anisimova TA, Efimov SV. The analysis of errors in the diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Health Care of Chuvashia*. 2011;2(2)40-9. (In Russ.). [Ефимова Э.В., Анисимова Т.А., Ефимов С.В. Анализ ошибок в диагностике геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Здравоохранение Чувашии*. 2011;2(2) 40-9].
- Kalinina EN, Emelyanova AN, Nakhapetyan NA, Burdinskaya ZhS. The difficulty of differential diagnosis of severe hemorrhagic fever with renal syndrome complicated by acute renal failure. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2015;(4):104-7. (In Russ.). [Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Нахапетян Н.А., Бурдинская Ж.С. Трудность дифференциальной диагностики тяжелого течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненным острым почечным повреждением. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;(4):104-7].
- Lyubushkina AV, Stulova MV, Suzdaltsev AA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Samara region. *Science and Innovations in Medicine*. 2018;11(3):30-4. (In Russ.). [Любушкина А.В., Стулова М.В., Суздальцев А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика среднетяжелых и тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Самарской области. *Наука и инновации в медицине*. 2018;11(3):30-4].
- Kalinina EN, Emelyanova AN, Epifantseva NV, Chuprova GA. Complexity of diagnostics of HFRS: a case from practice. *Sovremennye tendencii razvitiya nauki i tekhnologii*. 2016;11-5:40-4. (In Russ.). [Калинина Э.Н., Емельянова А.Н., Епифанцева Н.В., Чупрова Г.А. Сложность диагностики ГЛПС: случай из практики. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2016;11-5:40-4].
- Vladimirova TP, Voronkova GM, Mzhelskaya TV, Starostina IS. Study of hemorrhagic fever with renal syndrome at the Khabarovsk Research Institute of epidemiology and microbiology (KRIEM). *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;13(13):133-7. (In Russ.). [Владимирова Т.П., Воронкова Г.М., Мжельская Т.В., Старостина И.С. Исследования геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Хабаровском НИИ эпидемиологии и микробиологии. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;13(13):133-7].
- Russian patent for invention No. 2061957 C1/10.06.1996. Vereta LA, Elisova TD, Voronkova GM, Mzhelskaya TV. A method of early diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome. (In Russ.).

[Патент РФ на изобретение № 2061957 С1/10.06.1996. Верета Л.А., Елисова Т.Д., Воронкова Г.М., Мжельская Т.В. Способ ранней диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом]. Available on: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_38039437_42028939.pdf Link active on 05.04.2020.

8. Gavrilov AV. Differential diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome at the prehospital stage. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;12(12):219-20. (In Russ.). [Гаврилов А.В. Вопросы дифференциальной диагностики геморрагической лихорадки с почечным синдромом на догоспитальном этапе. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;12(12):219-20].
9. Zhuravlev YaA, Martinenko AYU. Experience of probability algorithm creation for differential diagnosis and prognosis in infectology. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2008;12(12):148-52. (In Russ.). [Журавлев Я.А., Мартыненко А.Ю. Опыт создания вероятностных алгоритмов для решения задач дифференциальной диагностики и прогнозирования в инфектологии. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2008;12(12):148-52].
10. Akhmedov DR, Gusniev AM, Magomedova SA, et al. The problem of differential diagnosis of hemorrhagic fevers and ways to solve it in the Republic of Dagestan. *Bulletin of the Dagestan State Medical Academy*. 2016;18(1):26-30. (In Russ.). [Ахмедов Д.Р., Гусниев А.М., Магомедова С.А. и др. Проблема дифференциальной диагностики геморрагических лихорадок и пути ее решения в Республике Дагестан. *Вестник ДГМА*. 2016;18(1):26-30].

УДК 616.13

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-45-49

Моделирование рестенозов магистральных артерий после внутрисосудистого стентирования

О.А. Германова¹, В.А. Германов¹, Ю.В. Щукин¹, А.В. Германов¹,
М.В. Пискунов¹, А.Е. Бурмистров², Р.Ю. Юсупов², Дж. Галати³

¹ФГОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (Самара, Россия)

²ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева» (Самара, Россия)

³Клинический госпиталь Сан Рафаэле (Милан, Италия)

Аннотация

Цель – изучить особенности механизма возникновения рестенозов на ранее установленном внутрисосудистом стенте с использованием оригинального устройства для моделирования внутриартериального кровообращения.

Материал и методы. Экспериментальная работа была проведена с помощью разработанного нами оригинального устройства для моделирования внутриартериального кровообращения. Устройство представляет собой имитацию артериального сосуда, выполненную в виде стеклянной полой трубки ротаметра. В замкнутую систему нагнетается жидкость, имитирующая человеческую кровь (водный раствор глицерина в разведении, соответствующем вязкости плазмы крови). С помощью устройства изучались особенности внутриартериальной гемодинамики при различных условиях функционирования системы кровообращения, в том числе при нарушениях сердечного ритма.

Результаты. При экстрасистолической аритмии при прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения мы наблюдали интенсивное воздействие волной давления (индикатором была шелковая нить) на стенки сосуда, с образованием отраженных, стоячих волн. При установке внутрисосудистого пьезокристаллического датчика внутрь трубки измерения подтвердили наши наблюдения. Прирост давления при прохождении первой постэкстрасистолической волны при многократных повторяющихся измерениях составил в среднем 160% по сравнению с давлением при имитации правильного сердечного ритма.

Выводы. При прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения в артериальном сосуде возникает гидравлический удар. Значение его влияния на гемодинамику возрастает, когда имеются частая экстрасистолия, аллоритмии. Механическое воздействие гидравлического удара при экстрасистолии может быть пусковым моментом для начала и прогрессирования рестеноза в установленном внутрисосудистом стенте.

Ключевые слова: моделирование, гидравлический удар, рестеноз.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Германова О.А., Германов В.А., Щукин Ю.В., Германов А.В., Пискунов М.В., Бурмистров А.Е., Юсупов Р.Ю., Галати Дж. **Моделирование рестенозов магистральных артерий после внутрисосудистого стентирования.** Наука и инновации в медицине. 2021;6(1):45-49. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-45-49

Сведения об авторах

Германова О.А. – к.м.н., врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики Клиник СамГМУ. ORCID: 0000-0003-4833-4563 E-mail: olga_germ@mail.ru

Германов В.А. – врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению отделения РХНМДиП клиники факультетской хирургии. ORCID: 0000-0003-4239-5066 E-mail: rean1mator2323@gmail.com

Щукин Ю.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0003-0387-8356 E-mail: samgmu_pt@mail.ru

Германов А.В. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0002-0367-7776 E-mail: a.v.germanov@samsmu.ru

Пискунов М.В. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии, заведующий кардиологическим отделением Клиник СамГМУ. E-mail: maksim.piskunov@list.ru

Бурмистров А.Е. – инженер лаборатории. E-mail: barishnikov_a@mail.ru

Юсупов Р.Ю. – инженер лаборатории. ORCID: 0000-0001-5472-4555 E-mail: vikaprokhorenko@gmail.com

Галати Дж. – кардиолог. ORCID: 0000-0002-8001-1249 E-mail: giuseppe.galati5@gmail.com

Автор для переписки

Германова Ольга Андреевна
Адрес: ул. Чкалова, 72, кв. 88, г. Самара, Россия, 443001.
E-mail: olga_germ@mail.ru

Рукопись получена: 20.12.2020

Рецензия получена: 21.01.2021

Решение о публикации принято: 30.01.2021

Modeling of restenosis of main arteries after the intravascular stenting interventions

Olga A. Germanova¹, Vladimir A. Germanov¹, Yurii V. Shchukin¹, Andrei V. Germanov¹, Maksim V. Piskunov¹, Andrei E. Burmistrov², Rinat Yu. Yusupov², Giuseppe Galati³

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara National Research University (Samara, Russia)

³San Raffaele Hospital (Milan, Italy)

Annotation

Objectives – to study the mechanism of restenosis after the intra-arterial stenting using the original device for modeling of intra-arterial blood flow.

Material and methods. To perform the experiment, we have created the original device simulating the intra-arterial blood flow. A glass tube of rotameter was the imitation of the arterial vessel. The closed system was filled with the liquid imitating blood, specifically the solution of glycerin the same viscosity as the human blood plasma. Using our original model of intra-arterial blood flow, we were able to study the intra-arterial hemodynamics under different conditions of cardiovascular system functioning, including arrhythmias.

Results. In extrasystolic arrhythmia, during the spread of the first post-extrasystolic wave, we observed the intensive impact of pressure wave (the indicator was the silk thread) on the vessel walls with forming of reflected and standing waves. Putting the piezo crystal probe of pressure inside the tube, we verified our observations. The increase of pressure during the spread of the first post-extrasystolic wave in multiple measurements had a mean value of 160% in comparison with the pressure during the regular heart rhythm.

Conclusion. The hydraulic shock appears during the spread of the first post-extrasystolic wave in the arterial vessel. Its effect on hemodynamics grows in case of the frequent extrasystoles and allorhythmia. The mechanical impact of hydraulic shock in extrasystoles can be the starting point of the restenosis onset and progressing in the intra-arterial stent.

Keywords: modeling, hydraulic shock, restenosis.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Germanova OA, Germanov VA, Shchukin YuV, Germanov AV, Piskunov MV, Burmistrov AE, Yusupov RYu, Galati G. **Modeling of restenosis of main arteries after the intravascular stenting interventions.** *Science and Innovations in Medicine.* 2021;6(1):45-49. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-45-49

Information about authors

Olga A. Germanova – PhD, Organ function test doctor, Functional Diagnostics department, Clinics of SamSMU.

ORCID: 0000-0003-4833-4563

E-mail: olga_germ@mail.ru

Vladimir A. Germanov – PhD, X-ray-endovascular diagnostics and treatment doctor, Faculty surgery clinic, Clinics of SamSMU.

ORCID: 0000-0003-4239-5066

E-mail: rean1mator2323@gmail.com

Yurii V. Shchukin – PhD, Professor, Head of the Chair of Introduction to internal diseases.

ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: samgmu_pt@mail.ru

Andrei V. Germanov – PhD, Associate professor, Chair of Introduction to internal diseases. ORCID: 0000-0002-0367-7776

E-mail: a.v.germanov@samsmu.ru

Maksim V. Piskunov – PhD, Associate professor, Chair of Introduction to internal diseases, Head of Cardiology department, Clinics of SamSMU.

E-mail: maksim.piskunov@list.ru

Andrei E. Burmistrov – laboratory engineer.

E-mail: barishnikov_a@mail.ru

Rinat Yu. Yusupov – laboratory engineer.

ORCID: 0000-0001-5472-4555

E-mail: vikaprokhorenko@gmail.com

Giuseppe Galati – cardiologist.

ORCID: 0000-0002-8001-1249

E-mail: giuseppe.galati5@gmail.com

Corresponding Author

Olga A. Germanova

Address: 72-88 Chkalov st., Samara, 443001.

E-mail: olga_germ@mail.ru

Received: 20.12.2020

Revision Received: 21.01.2021

Accepted: 30.01.2021

ВВЕДЕНИЕ

В практике врача-кардиолога и эндоваскулярного хирурга нередки клинические случаи, когда после успешного хирургического вмешательства и выполнения чрескожной коронарной ангиопластики и стентирования коронарных артерий данная процедура приносит лишь временное улучшение состояния пациента и спустя некоторое время ангинальные боли возвращаются. При этом больной соблюдал все рекомендации и принимал назначенные препараты после вмешательства. Пациенту выполняются нагрузочные тесты, и вновь выявляются признаки недостаточности коронарного кровотока. При коронарографии у него снова выявляются признаки стенозов коронарных артерий, в том числе рестенозов, на уже установленных внутрисосудистых стентах.

Снижение частоты рестенозов после стентирования коронарных артерий – актуальная проблема, несмотря на разработку и усовершенствование как методик имплантации стента, так и конструкции самого стента, который модифицируют по строению балок, делают его покрытым лекарственными препаратами [1]. Однако до сих пор, несмотря на применение новейших

совершенных технологий, частота рестенозов, по данным различных авторов, составляет от 15% до 40% [2, 3].

Механизмы рестенозов описаны в литературе. Основным механизмом развития рестеноза считают разрастание неоинтимы в месте установки стента [4]. К факторам риска агрессивного рестеноза относят женский пол, наличие сахарного диабета, малого исходного минимального диаметра сосуда, наличие коротких поражений [5]. Описаны механизмы пролиферации, выраженной экскреторной активности гладкомышечных клеток, высвобождение медиаторов воспаления в ответ на наличие инородного тела в сосуде [6]. Были попытки создания биостентов, однако их установка не улучшила прогнозы относительно рестенозов. В рекомендациях указывают на необходимость длительной двойной антиагрегантной терапии. Однако в отдаленных результатах частота развития рестенозов все равно не снижается.

Возможно ли наличие дополнительных факторов, ранее не учтенных, приводящих к развитию данной патологии? При выполнении нашего исследования мы обратили внимание на более частое обнаружение

рестенозов у пациентов с нарушениями ритма (экстрасистолией). Для объективной оценки наших наблюдений мы прибегли к экспериментальной работе.

■ ЦЕЛЬ

Изучить особенности механизма возникновения рестенозов на ранее установленном внутрисосудистом стенте с использованием оригинального устройства для моделирования внутриартериального кровообращения.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная работа была проведена с помощью разработанного нами оригинального устройства для моделирования внутриартериального кровообращения.

Данное устройство представляет собой имитацию артериального сосуда, выполненную в виде стеклянной полой трубки ротаметра с входным диаметром 20 мм, выходным диаметром 16,5 мм и длиной 365 мм. Толщина стеклянной трубки составляет 2 мм. Данная трубка с помощью расположенных вдоль нее четырех стальных стержней прочно прикреплена с помощью удерживающих устройств (муфт) к горизонтальной поверхности. К свободным концам стеклянной трубки прикреплены 2 силиконовые трубки, которые выполняют функцию приведения жидкости к трубке и отведения жидкости от нее. Другими концами трубки соединены с насосом, работающим от аккумулятора напряжением 12 Вольт (рисунок 1).

В замкнутую систему нагнетается жидкость, имитирующая человеческую кровь. В качестве такой жидкости мы брали водный раствор глицерина в разведении, соответствующем вязкости плазмы крови. Применение раствора глицерина оказалось очень удобным, поскольку помимо соответствия вязкости плазмы крови данная жидкость абсолютно прозрачна и позволяет наблюдать и контролировать процессы, происходящие внутри трубки.

С входного конца трубки расположен штуцер, через который можно вводить внутрь трубки красящее вещество (жидкую канцелярскую тушь), а также шелковую нить на держателе, внутрисосудистые датчики давления, если это было необходимо для проведения эксперимента.

Возможности работы насоса таковы, что его режимы позволяют осуществлять циркуляцию жидкости в замкнутом контуре в импульсно-волновом режиме,

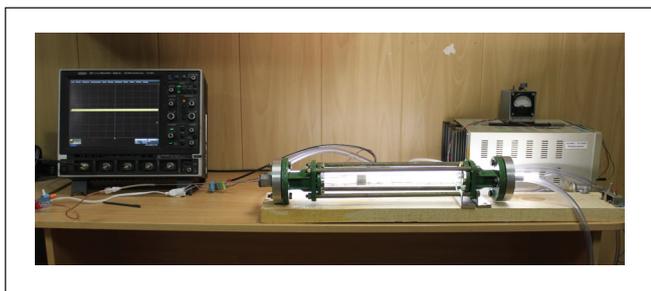


Рисунок 1. Устройство для моделирования внутриартериального кровообращения (в собранном виде, готово к работе).

Figure 1. The device for modeling of intra-arterial blood flow (fully assembled, ready-to-work).

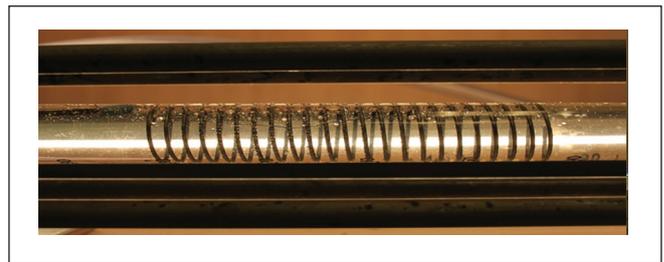


Рисунок 2. Эндопротез, установленный в трубке.
Figure 2. An endoprosthesis installed in the tube.

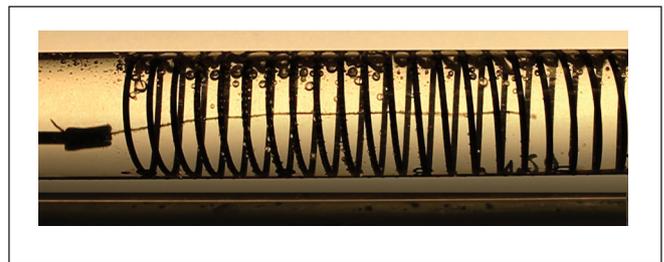


Рисунок 3. Эндопротез в трубке, проводник с шелковой нитью.
Figure 3. The endoprosthesis in the tube, a conductor with a silk thread.

имитируя таким образом пульсовые волны при регулярном сердечном ритме, а также при экстрасистолии или фибрилляции предсердий с различной частотой сокращений желудочков в минуту. При имитации коронарного кровотока мы учитывали двойной его характер как в систолу, так и в диастолу сердца.

Таким образом, с помощью разработанного нами оригинального устройства для моделирования внутриартериального кровообращения оказалось возможным изучить особенности внутриартериальной гемодинамики при различных условиях функционирования системы кровообращения, в том числе при нарушениях сердечного ритма.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой части эксперимента внутрь трубки мы устанавливали имитацию внутрисосудистого эндопротеза. В качестве внутрисосудистого эндопротеза использовалось специальное устройство длиной 71 мм и диаметром 18 мм, сделанное в виде сетки с балками, направленными спиралевидно (толщина балок 0,8–1 мм). Эндопротез вводился с входного конца стеклянной трубки до плотного соприкосновения с внутренней поверхностью стенок. Он располагался неподвижно внутри трубки и не перемещался с током жидкости (рисунок 2).

Далее внутрь эндопротеза мы устанавливали проводник с шелковой нитью длиной 5 см. После этого мы включали насос и устанавливали его в режим работы как при правильном сердечном ритме, так и при экстрасистолии (рисунок 3).

При экстрасистолической аритмии при прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения мы наблюдали интенсивное воздействие волной давления (индикатором была шелковая нить) на стенки сосуда, с образованием отраженных, стоячих волн в виде резкого смещения нити в перпендикулярном направлении.

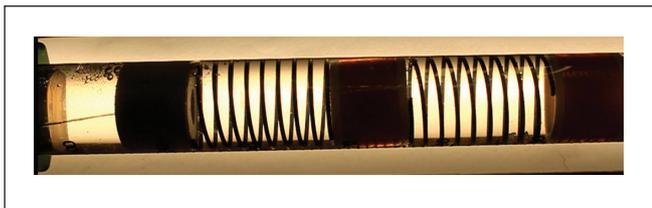


Рисунок 4. Движение шелковой нити внутри сосуда, с установленными диафрагмами и эндопротезом (шелковая нить установлена проксимально по ходу движения жидкости).
Figure 4. The silk thread movements in the tube with diaphragms and the endoprosthesis (the thread is installed proximally along the liquid flow).

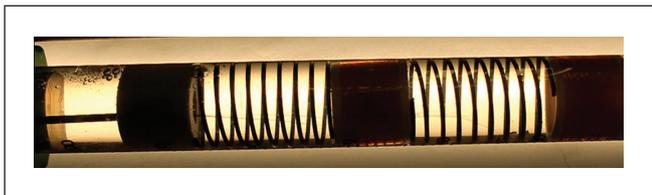


Рисунок 5. Движение шелковой нити внутри сосуда с установленными диафрагмами и эндопротезом (шелковая нить установлена более дистально по ходу движения жидкости, зафиксирована стоячая волна).
Figure 5. The silk thread movements in the tube with diaphragms and the endoprosthesis (the thread is installed more distally along the liquid flow, a standing wave is registered).

При установке внутрисосудистого пьезокристаллического датчика давления внутрь трубки измерения подтвердили наши наблюдения. Так, прирост давления при прохождении первой постэкстрасистолической волны при многократных повторяющихся измерениях составил в среднем 160% по сравнению с давлением при имитации правильного сердечного ритма.

На втором этапе эксперимента мы внутрь трубки вводили пластиковые диафрагмы с сужением внутреннего отверстия, имитирующим стеноз 50%, 70% с симметричным и асимметричным отверстием и 90% от исходного внутреннего диаметра трубки, и по аналогии с первым экспериментом проводили наблюдение за движением шелковой нити. Шелковую нить перемещали относительно диафрагм на различную глубину. Вновь имитировали пульсовые волны, возникающие при экстрасистолической аритмии. Фиксировали интенсивное воздействие отраженных и стоячих волн на краевые области диафрагм (**рисунки 4, 5, 6**).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью разработанного нами устройства для моделирования внутриартериального кровообращения мы смогли визуализировать, количественно и качественно охарактеризовать гемодинамические процессы, происходящие внутри артериального сосуда. В первую очередь, нас интересовало, происходит ли появление дополнительных факторов механического воздействия на артериальную сосудистую стенку во время прохождения волны первого постэкстрасистолического сокращения.

Ранее в наших работах мы писали о возрастании основных факторов кинетики магистральных артерий при различных видах экстрасистолии, измеренных с помощью метода компьютерной сфигмографии [7].

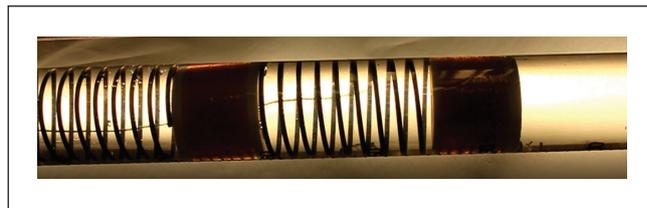


Рисунок 6. Движение шелковой нити внутри сосуда с установленными диафрагмами и эндопротезом (шелковая нить установлена более дистально по ходу движения жидкости, зафиксирована отраженная волна).
Figure 6. The silk thread movements in the tube with diaphragms and the endoprosthesis (the thread is installed more distally along the liquid flow, a reflected wave is registered).

Нам хотелось подтвердить полученные результаты экспериментально с помощью моделирования.

В настоящей экспериментальной работе мы получили возрастание внутрисосудистого давления, измеренное с помощью пьезокристаллического датчика давления, при прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения, в среднем на 160% по сравнению с регулярной волной сердечного сокращения. Мы могли наблюдать возникновение стоячих и отраженных волн давления внутри трубки. Особенно механическое воздействие волн давления было интенсивным на краевые области диафрагм. Данное явление мы можем охарактеризовать понятием «гидравлический удар». Гидравлический удар — это механическое воздействие повышенных гемодинамических параметров внутрисосудистого давления на внутреннюю стенку артериального сосуда; он возникает при прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения.

Таким образом, в артериальном сосуде при экстрасистолии происходит возрастание параметров гемодинамики с преимущественным механическим воздействием на краевые зоны уже имеющейся бляшки. Если внутри коронарной артерии установлен стент, то воздействие механической волны давления в первом постэкстрасистолическом сокращении может быть тем самым травмирующим фактором, который инициирует и стимулирует рост неоинтимы, запускает череду патофизиологических процессов, приводящих к развитию неоатеросклероза и рестеноза на имплантированном внутрисосудистом стенте. Данное утверждение справедливо как для коронарных артерий, так и для почечных артерий, а также для сонных артерий, где могут быть установлены внутрисосудистые стенты.

■ ВЫВОДЫ

При прохождении волны первого постэкстрасистолического сокращения в артериальном сосуде возникает гидравлический удар. Значение его влияния на гемодинамику возрастает, когда имеются частая экстрасистолия, аллоритмии.

Механическое воздействие гидравлического удара при экстрасистолии может быть пусковым моментом для начала и прогрессирования рестеноза в имплантированном внутрисосудистом стенте.

Своевременное лечение и купирование экстрасистолической аритмии в комплексе со стандартной терапией, назначенной пациенту, способствуют профилактике развития рестенозов.

Возможности устройства для моделирования внутриартериального кровообращения позволяют проводить экспериментальную часть широкого спектра работ в кардиологии, сердечно-сосудистой

хирургии, нормальной и патологической физиологии. Данное устройство подано на патент РФ, получена приоритетная справка, ведется экспертиза по существу. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Akchurin RS, Shiryayev AA. Microsurgery of coronary arteries. M.: GEOTAR-Media, 2012. (In Russ.). [Акчурин Р.С., Ширяев А.А. Микрохирургия коронарных артерий. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012]. ISBN 978-5-9704-2332-5
2. Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Prevention of restenosis in patients after the percutaneous coronary procedures: the possible pathogenic view. *RMJ*. 2019;8(1):33-40. (In Russ.). [Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М. и др. Профилактика рестеноза у пациентов после чрескожного коронарного вмешательства: возможный патогенетический подход. *PMЖ*. 2019;8(1):33-40].
3. World Health Organization report. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva, 2011. Vol. 8. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/ (19 february 2021)
4. Mazaev VP, Komkov AA, Ryazanova SV. The development of restenosis in coronary arteries in late period after the percutaneous coronary procedures in implantations of golometal of drugs stents in accordance to the clinical data and risk factors. *J Actual problems of science and education*. 2017;4. (In Russ.). [Мазаев В.П., Комков А.А., Рязанова С.В. Развитие рестенозов в коронарных артериях на поздних сроках после чрескожных коронарных вмешательств при имплантации голометаллических или покрытых лекарством стентов в зависимости от клинических данных и факторов риска. *Современные проблемы науки и образования*. 2017;4]. URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26645> (15.10.2020)
5. Pershukov IV, Batyraliev TA, Samko AN, et al. The reasons of development of restenosis inside the stent. *International journal of interventional cardioangiology*. 2004;6. (In Russ.). [Першуков И.В., Батыралиев Т.А., Самко А.Н. и др. Причины развития рестеноза внутри стента. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2004;6]. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/prichiny-razvitiya-restenoza-vnutri-stenta> (15.10.2020)
6. Samko AN, Merkulov EV, Vlasov VM, Filatov DN. Restenosis: the reasons and machanisms of appearance in different types of endovascular treatment. *Atherosclerosis and dyslipidemias*. 2014;1. (In Russ.). [Самко А.Н., Меркулов Е.В., Власов В.М., Филатов Д.Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2014;1]. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/restenoz-prichiny-i-mehanizmy-razvitiya-pri-razlichnyh-vidah-endovaskulyarnogo-lecheniya> (15.10.2020)
7. Germanova OA, Germanov AV, Germanov VA, et al. Extrasystoles: hemodynamical aspects and biomechanics of main arteries. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya*. 2018;5-6:85-92. (In Russ.). [Германова О.А., Германов А.В., Германов В.А. и др. Экстрасистолия: гемодинамические аспекты и биомеханика магистральных артерий. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;5-6:85-92]. doi: 10.17816/2072-2354.2018.18.3.85-92

УДК 616.12-008.331:614.8.027.1
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-50-53

Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у студентов Самарского государственного медицинского университета (по данным регистра MMM-18)

А.О. Рубаненко¹, О.А. Рубаненко¹, В.А. Дьячков¹, Ю.В. Щукин¹, К.М. Иванов²

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, (Оренбург, Россия)

Аннотация

Цель – определить частоту встречаемости основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди студентов медицинского вуза.

Материал и методы. В регистр MMM-18 в СамГМУ включено 177 студентов (медиана возраста 21,0 года). Все студенты заполняли анкету анонимно с указанием возраста, гендерной принадлежности, антропометрических данных, статуса курения (да или нет), употребления алкоголя (никогда, менее 1 раза в неделю, регулярно), а также наличия ССЗ (ишемическая болезнь сердца, инсульт) и сахарного диабета.

Результаты и заключение. Подтверждена важная роль традиционных факторов риска развития ССЗ (курение, повышение индекса массы тела, повышение уровня артериального давления). Это обуславливает необходимость продолжения и расширения профилактических осмотров студентов с целью своевременного выявления и коррекции указанных факторов риска.

Ключевые слова: факторы риска, студенты, курение, индекс массы тела, артериальное давление.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Рубаненко А.О., Рубаненко О.А., Дьячков В.А., Щукин Ю.В., Иванов К.М. Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у студентов Самарского государственного медицинского университета (по данным регистра MMM-18). *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(1):50-53. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-50-53

Сведения об авторах

Рубаненко А.О. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии.

ORCID: 0000-0002-3996-4689

E-mail: a.o.rubanenko@samsmu.ru

Рубаненко О.А. – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии.

ORCID: 0000-0001-9351-6177

E-mail: o.a.rubanenko@samsmu.ru

Дьячков В.А. – к.м.н., доцент кафедры пропедевтической терапии.

ORCID: 0000-0001-8891-6088

E-mail: gelios-13@mail.ru

Щукин Ю.В. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической терапии. ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: yu.v.schukin@samsmu.ru

Иванов К.М. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней. ORCID: 0000-0002-7614-337X

E-mail: k_propedevis@orgma.ru

Автор для переписки

Дьячков Владислав Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет,

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: gelios-13@mail.ru

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; АД – артериальное давление;

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое

артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела;

СД – сахарный диабет.

Рукопись получена: 01.10.2020

Рецензия получена: 20.11.2020

Решение о публикации принято: 22.11.2020

Risk factors of cardiovascular diseases in students of Samara State Medical University on MMM-18 registry data

Anatolii O. Rubanenko¹, Olesya A. Rubanenko¹, Vladislav A. Dyachkov¹, Yurii V. Shchukin¹, Konstantin M. Ivanov²

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

Abstract

Objectives – to evaluate the occurrence of the main cardiovascular risk factors in medical students.

Material and methods. The MMM-18 registry included 177 students of Samara State Medical University with mean age of 21.0 years. All the students filled in a survey form anonymously, where they stated their age, gender, height and weight, smoking status (yes or no), alcohol consumption (never, once a week, regularly) and also known cardiovascular diseases (coronary heart disease, stroke) and diabetes mellitus.

Results and Discussion. The study confirmed the important role of conventional cardiovascular risk factors such as smoking, high body mass index, elevated blood pressure. These findings support the necessity of periodical screening of medical students in order to timely detect and correct the above-mentioned risk factors.

Keywords: risk factors, students, smoking, body mass index, blood pressure.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Rubanenko AO, Rubanenko OA, Dyachkov VA, Shchukin YuV, Ivanov KM. Risk factors of cardiovascular diseases in students of Samara State Medical University on MMM-18 registry data. *Science & Innovations in Medicine*. 2021;6(1):50-53. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-50-53

Information about authors

Anatolii O. Rubanenko – PhD, Associate professor, Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0002-3996-4689

E-mail: a.o.rubanenko@samsmu.ru

Olesya A. Rubanenko – PhD, Associate professor, Faculty therapy Department. ORCID: 0000-0001-9351-6177

E-mail: o.a.rubanenko@samsmu.ru

Vladislav A. Dyachkov – PhD, Associate professor, Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0001-8891-6088

E-mail: gelios-13@mail.ru

Yurii V. Shchukin – PhD, Professor, Head of the Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0003-0387-8356

E-mail: yu.v.schukin@samsmu.ru

Konstantin M. Ivanov – PhD, Professor, Head of the Chair of Introduction to internal medicine. ORCID: 0000-0002-7614-337X

E-mail: k_propedevt@orgma.ru

Corresponding Author

Vladislav A. Dyachkov

Address: Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya st.,

Samara, Russia, 443099.

E-mail: gelios-13@mail.ru

Received: 01.10.2020

Revision Received: 20.11.2020

Accepted: 22.11.2020

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), несмотря на успехи современной медицины, по-прежнему занимают лидирующие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения. В 2011 году в России наблюдалось более 7 млн пациентов с ишемической болезнью сердца [1]. Доля пациентов с артериальной гипертензией в России составляет около 40% [2]. В то же время распространенность синдрома сердечной недостаточности составляет 7–10% [3]. Для ССЗ характерно значительное увеличение частоты встречаемости по мере увеличения возраста [1–3]. Так, доля пациентов со стенокардией в возрасте 65–84 года составляет в два раза большее значение по сравнению с пациентами 45–64 года (до 7% и до 14% соответственно) [1].

В связи с большой распространенностью ССЗ актуальным представляется, наряду с внедрением новых препаратов и технологий в лечение пациентов, проведение первичной профилактики, направленной на выявление и коррекцию различных факторов риска [1–3]. К основным факторам риска развития ССЗ относятся пол, возраст, сахарный диабет, курение, артериальная гипертензия, ожирение, нарушения липидного обмена, гиподинамия и отягощенный анамнез [1–3]. Большинство из вышеуказанных факторов риска являются модифицируемыми [2, 4], следовательно, их устранение и/или модификация позволяют значительно снизить частоту развития ССЗ.

Большинство факторов риска, как известно, появляется уже в молодом возрасте, следовательно, плановые медицинские осмотры и скрининг также являются хорошей стратегией борьбы с ССЗ.

Данных о частоте встречаемости факторов риска ССЗ у людей разного социального статуса, в том числе студентов, в настоящее время недостаточно, что обуславливает проведение исследований в данном направлении.

ЦЕЛЬ

Определение частоты встречаемости основных факторов риска ССЗ среди студентов медицинского вуза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В статье приводятся данные регистра МММ-18, проводившегося в том числе в СамГМУ. Указанный регистр является продолжением регистра МММ-17 [5, 6]. Его цель – скрининговое обследование людей, которым

больше года не измеряли артериальное давление (АД). В регистр включено 177 студентов (медиана возраста 21,0 [20,0–21,0] года).

Все студенты заполняли анкету анонимно с указанием возраста, гендерной принадлежности, антропометрических данных, статуса курения (да или нет), употребления алкоголя (никогда, менее 1 раза в неделю, регулярно), а также наличия ССЗ (ишемическая болезнь сердца, инсульт) и сахарного диабета (СД). В исследование вошли студенты от 18 до 35 лет. У всех молодых людей проводился расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле. Далее осуществлялись трехкратное измерение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД на левой руке методом Короткова и трехкратное определение частоты пульса с интервалом в пять минут. Оптимальным АД считался уровень САД <120 мм рт. ст. и ДАД <80 мм рт. ст., нормальным АД – уровень САД 120–129 мм рт. ст. и/или ДАД 80–84 мм рт. ст., высоким нормальным АД – уровень САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 85–89 мм рт. ст.

Перед измерением АД студент находился в течение нескольких минут в спокойной обстановке. Измерение АД и частоты пульса выполнялись по стандартным методикам в положении сидя [2], с исключением предшествующего курения, интенсивных физических нагрузок, употребления пищи в избыточном количестве в течение 30 минут до процедуры.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft. Inc. USA). Оценка полученных данных проводилась методами непараметрической статистики ввиду неподчинения данных закону нормального распределения. Количественные показатели представлялись в виде медианы и 25–75 перцентилей [Q25; Q75], качественные показатели – в виде абсолютного числа студентов и процентов. Оценка достоверности различий между группами по количественным показателям проводилась с помощью критерия U Манна – Уитни. Оценка достоверности различий между качественными показателями проводилась с помощью таблиц сопряженности (2x2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все студенты (n=177), включенные в исследование, были разделены на две группы: первая группа – мужчины (n=48), вторая группа – женщины (n=129). Общие данные регистра представлены в **таблице 1**.

	Общая группа (n=177)	1 группа (n=48)	2 группа (n=129)	p 1-2
Возраст, лет	21,0 [20,0–21,0]	21,0 [20,0–21,0]	21,0 [20,0–21,0]	0,6
Курение, п/%	24/13,6	11/22,9	13/10,1	0,03
Употребление алкоголя, п/%	44/24,9	12/25,0	32/24,8	0,98
ИМТ, кг/м ²	21,3 [19,5; 23,5]	22,85 [21,0; 25,7]	20,6 [19,0; 22,8]	0,0003
Пульс, в мин	80,0 [73,0; 88,0]	78,0 [71,0; 86,0]	80,0 [74,0; 89,0]	0,22
САД, мм рт. ст.	113,0 [105,0; 124,0]	123,0 [116,0; 132,0]	110,0 [103,0; 119,0]	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	68,0 [62,0; 74,0]	68,0 [61,0; 78,0]	68,0 [63,0; 74,0]	0,5

Таблица 1. Характеристика студентов, включенных в исследование
Table 1. Characteristics of the students included in the study

В обеих группах статистически значимых различий по возрасту, частоте употребления алкоголя, частоте пульса, а также уровню ДАД ($p > 0,05$) выявлено не было. В то же время студенты мужского пола чаще курили ($p = 0,03$), имели более высокий уровень ИМТ ($p = 0,0003$), а также САД ($p < 0,0001$) по сравнению со студентами женского пола.

Фактор курения был выявлен у 13,6% людей (22,9% у юношей и 10,1% у девушек). Данные, полученные в нашем исследовании по мужчинам и женщинам, в целом оказались ниже по сравнению с результатами регистра ЭССЕ-РФ (22,9% против 47,8% и 10,1% против 19,9% соответственно) [7]. Различия могут быть связаны с тем, что в наше исследование включались только студенты вуза, а также с возможным сокрытием некоторыми студентами своей вредной привычки. Кроме того, в исследовании ЭССЕ-РФ пациенты были в целом старше по сравнению с нашими (25–34 года против 20–21 года) [7]. В то же время наши данные в целом согласуются с данными, полученными Л.В. Кежун с соавт. для студентов-медиков мужского пола (22,9% против 28,2% соответственно), однако в данном исследовании была выявлена более высокая частота курения среди девушек (22% против 10,1% соответственно) [8]. Также следует отметить, что в данном исследовании, в отличие от нашего, не было выявлено достоверных гендерных различий по частоте выявления курения среди студентов [8].

Частота употребления алкоголя в нашем исследовании в целом составила 24,9%, что согласуется с данными Л.В. Кежун с соавт. (24,9% против 28,5%), и также не имела гендерных различий [8]. При этом выявленная нами частота употребления алкоголя оказалась значительно ниже, чем в исследовании ЭССЕ-РФ (24,9% против 75,8%) [9], что также может быть связано с особенностями нашей выборки (студенты медвуза, молодой возраст).

В нашем исследовании медиана ИМТ составила 21,3 кг/м², при этом у юношей данный индекс оказался

ИМТ	Общая группа (n=177)	1 группа (n=48)	2 группа (n=129)	p 1-2
Недостаточная масса тела, п/%	25/14,1	2/4,2	23/17,8	0,01
Норма, п/%	125/70,6	32/66,7	93/72,1	0,48
Избыточная масса тела, п/%	20/12,3	12/25,0	8/6,2	0,001
Ожирение первой степени, п/%	7/4,0	2/4,2	5/3,9	0,61

Таблица 2. Распределение студентов по ИМТ
Table 2. Distribution of the students by BMI

ожидаемо статистически значимо более высоким, чем у девушек ($p = 0,003$). Распределение студентов по ИМТ представлено в **таблице 2**.

Студентов с выраженным дефицитом массы тела, а также с ожирением второй и третьей степени выявлено не было. Нормальный индекс массы тела имели 70,6% студентов, что согласуется с данными Л.В. Кежун с соавт. (70,6% против 70,8%) [8]. Нами было выявлено, что у девушек чаще встречается дефицит массы тела ($p = 0,01$), а у юношей – избыточная масса тела ($p = 0,001$), что отличается от данных Л.В. Кежун с соавт., продемонстрировавших отсутствие гендерных различий по данному фактору риска [8]. Частота встречаемости ожирения в нашем исследовании составила 4%, что согласуется с данными Л.В. Кежун с соавт. (4% против 4,4%) [8], однако в значительной мере ниже по сравнению с данными исследования ЭССЕ-РФ (4% против 12,4%) [7], что, вероятно, связано с более молодой субпопуляцией в нашем исследовании. Как известно, частота встречаемости ожирения значимо увеличивается с возрастом.

Данные по уровням офисного АД среди студентов представлены в **таблице 3**.

Уровень АД оказался выше нормальных значений у 11,3% студентов, при этом у юношей это встречалось достоверно чаще, чем у девушек ($p = 0,01$). У юношей повышенный уровень АД был выявлен в 25% случаев, у девушек – в 6,2% случаев, что в целом согласуется с данными ЭССЕ-РФ (25% против 21,6% и 6,2% против 7,9% соответственно). Все студенты, у которых были получены повышенные цифры АД, отрицали факт повышения АД в прошлом. Полученные проценты повышенного АД среди студентов могли быть связаны с «гипертонией белого халата», поэтому этим людям были даны рекомендации по измерению уровня АД в домашних условиях, а также по повторным измерениям офисного АД через некоторое время. Со всеми студентами с высоким нормальным давлением и повышенным АД была проведена беседа о выявлении и коррекции факторов риска.

В дальнейшем при проведении анализа факторов риска было выявлено, что студенты с высоким нормальным АД достоверно чаще имели ИМТ > 25 кг/м² по сравнению со студентами с оптимальным АД, а также чаще курили по сравнению со студентами с оптимальным и нормальным АД ($p < 0,05$), что согласовывалось с данными, полученными Т.А. Аксеновой с соавт. [10].

Показатель	Общая группа (n=177)	1 группа (n=48)	2 группа (n=129)	p 1-2
Оптимальное АД, мм рт. ст./%	86/48,6	8/16,7	78/60,5	<0,0001
Нормальное АД, мм рт.ст./%	50/28,2	21/43,8	29/22,5	0,005
Высокое нормальное АД, мм рт. ст./%	21/11,9	7/14,6	14/10,9	0,67
Повышенное АД, мм рт. ст./%	20/11,3	12/25	8/6,2	0,01

Таблица 3. Распределение студентов по уровню офисного АД
Table 3. Distribution of the students by level of office PB

Показатель	Оптимальное АД (n=86)	Нормальное АД (n=50)	Высок. норм. АД (n=21)	Повышенное АД (n=20)
Мужской пол, n/%	8/9,3	21/42,0	7/33,3	12/60
Возраст, лет	20,0 [20,0–21,0]	20,0 [20,0–21,0]	21,0 [20,0–21,0]	21,5 [21,0–22,0]
Курение, n/%	2/2,3	5/10	7/33,3	10/50
ИМТ>25 кг/м ² , n/%	4/4,7	8/16,0	5/23,8	10/50
Пulsь/мин	80,0 [72,0–86,0]	81,0 [74,0–89,0]	82,0 [73,0–93,0]	82,5 [75,5–98,0]
Употребление алкоголя, n (%)	Никогда 71 (82,6%)	Никогда 32 (64,0%)	Никогда 14 (66,7%)	Никогда 12 (60%)
	<1р/нед 13 (15,1%)	<1р/нед 14 (28,0%)	<1р/нед 6 (28,6%)	<1р/нед 6 (30%)
	Регулярно 2 (2,3%)	Регулярно 4 (8,0%)	Регулярно 1 (4,8%)	Регулярно 2 (10%)

Таблица 4. Факторы риска среди студентов в зависимости от уровня АД
Table 4. Risk factors in the students depending on the level of blood pressure

Также студенты с высоким нормальным АД достоверно чаще были мужского пола по сравнению со студентами с оптимальным АД ($p < 0,05$). По другим факторам риска достоверных различий выявлено не было (таблица 4).

При анализе факторов риска среди студентов с повышенным АД было выявлено, что данные студенты достоверно чаще были мужского пола, курили и имели ИМТ > 25 кг/м², по сравнению со студентами с оптимальным и нормальным АД ($p < 0,05$). Гендерные различия, а также факторы риска, такие как курение и увеличение ИМТ, у студентов с повышенным АД в нашем

исследовании оказались сопоставимыми с данными Т.А. Аксеновой с соавт. [10].

Ни одного студента, перенесшего инфаркт миокарда, реваскуляризацию, инсульт или страдающего СД, выявлено не было, что, скорее всего, обусловлено молодым возрастом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование подтвердило важность активного выявления таких факторов риска развития ССЗ у молодых людей, как повышение индекса массы тела, курение и повышение артериального давления. Это

обуславливает необходимость продолжения и расширения профилактических осмотров студентов.

Среди студентов СамГМУ вышеуказанные факторы риска встречаются реже по сравнению с популяцией в целом. Важную роль в этом играет активная пропаганда здорового образа жизни, которая ведется в университете уже не одно десятилетие. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stable coronary heart disease. Clinical guidelines. Russian society of cardiology, Russian national society of atherosclerosis, Atherothrombosis National Society. 2016. (In Russ.). [Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Российское общество кардиологов, Национальное общество по изучению атеросклероза, Национальное общество по атеротромбозу. 2016].
2. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical guidelines. Russian medical society of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2019;16(1):6–31. (In Russ.). [Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6–31]. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.19 0179
3. Heart failure: chronic heart failure and acute decompensation. Diagnosis, prevention and treatment. Clinical guidelines OCSH – RSC – RSMST. *Kardiologija*. 2018;58(6):8–164. (In Russ.). [Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации OCSH – РКО – РНМОТ. *Кардиология*. 2018;58(6):8–164]. doi: 10.18087/cardio.2475
4. Guidelines of treatment of stable coronary heart disease. ESC 2013. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014;7(111):7–79. (In Russ.). [Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Рабочая группа по лечению стабильной ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ESC). *Российский кардиологический журнал*. 2014;7(111):7–79].
5. Rubanenko OA, Rubanenko AO, Kirichenko NA, et al. Cardiovascular risk factors among higher school students (registry MMM-17). *Aspirantskij vestnik Povolzh'ja*. 2018;1–2:73–79. (In Russ.). [Рубаненко О.А., Рубаненко А.О., Кириченко Н.А. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний среди студентов высших учебных заведений (по результатам регистра MMM-17). *Аспирантский вестник Поволжья*. 2018;1–2:73–79].
6. Kochergina AM, Leonova VO, Rubanenko OA, et al. Cardiovascular risk factors in medical university students (research within international project May Measurement Month initiative). *Medicina v Kuzbasse*. 2018;17(1):39–43. (In Russ.). [Кочергина А.М., Леонова В.О., Рубаненко О.А. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов медицинского университета (исследование в рамках международного проекта MMM-17). *Медицина в Кузбассе*. 2018;17(1):39–43].
7. Muromceva GA, Koncevaja AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. 2014;13(6):4–11. (In Russ.). [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4–11]. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
8. Kezhun LV, Jakubova LV, Slobodskaja NS, Belous YuI. Prevalence of vitamin d deficiency and risk factors of the osteoporosis of young age persons. *Kardiologija v Belarusi*. 2018;10(2):200–208. (In Russ.). [Кежун Л.В., Якубова Л.В., Слободская Н.С., Белоус Ю.И. Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и дефицита/недостаточности витамина D у студентов-медиков. *Кардиология в Беларуси*. 2018;10(2):200–208].
9. ShaI'nova SA, Maksimov SA, Dalanova YuA, et al. Alcohol consumption and dependence on sociodemographic factors in able-bodied people (according to the ESSE-RF study). *Profilakticheskaja medicina*. 2019;22(5):45–53. (In Russ.). [Шальнова С.А., Максимов С.А., Даланова Ю.А. и др. Потребление алкоголя и зависимость от социально-демографических факторов у лиц трудоспособного возраста (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2019;22(5):45–53 https://doi.org/10.17116/profmed20192205145
10. Aksenova TA, Gorbunov VV, Parhomenko YuV. Arterial hypertension, hypercholesterolemia and other cardiac risk factors in medical students. *Vestnik Vol'GMU*. 2009;3(31):60–62. (In Russ.). [Аксенова Т.А., Горбунов В.В., Пархоменко Ю.В. Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия и другие факторы риска заболеваний сердца у студентов медицинского вуза. *Вестник ВолГМУ*. 2009;3(31):60–62].

УДК 616.13–004.6+616.153.922]–085
DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-54-60

Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1

А.М. Чаулин^{1,2}, Н.А. Свечков^{1,2}, Д.В. Дупляков^{1,2}

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер» (Самара, Россия)

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Гиполипидемическая терапия является одним из неотъемлемых компонентов для ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим основной задачей современных исследований является поиск новых мишеней для создания дополнительных эффективных групп гиполипидемических препаратов. В 2003 году канадские и французские исследовательские группы под руководством N. Seidah и M. Abifadel открыли новый фермент – пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9), которая играет важную роль в обмене липидов.

Основной механизм действия PCSK9 заключается в регулировании плотности рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) в клеточной мембране гепатоцитов. Повышенная активность PCSK9 значительно ускоряет деградацию рЛПНП и приводит к увеличению концентрации атерогенных классов липопротеинов – липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). А пониженная активность PCSK9, напротив, сопровождается уменьшением концентрации ЛПНП и снижением риска развития атеросклероза и ССЗ. Второй недавно обнаруженный и менее изученный механизм протеарогенного действия PCSK9 заключается в усилении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке. Учитывая данный неблагоприятный вклад PCSK9 в развитие и прогрессирование атеросклероза и ССЗ, основной задачей исследователей стала разработка препаратов, ингибирующих этот фермент. К настоящему моменту времени было разработано несколько новых групп препаратов, нацеленных на этапы биосинтеза и функцию PCSK9.

В этой статье мы подробно сосредоточимся на обсуждении механизмов действия и эффективности следующих групп гиполипидемических препаратов: анти-PCSK9 моноклональных антител (алирокумаб, эволокумаб), малых интерферирующих

рибонуклеиновых кислотах (инклизирин) и антисмысловых нуклеотидах.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гиполипидемические препараты, пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, алирокумаб, эволокумаб, инклизирин.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Чаулин А.М., Свечков Н.А., Дупляков Д.В. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1. Наука и инновации в медицине. 2021;6(1):54-60. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-54-60

Сведения об авторах

Чаулин А.М. – аспирант, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии; врач. ORCID: 0000-0002-2712-0227

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Свечков Н.А. – ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; врач. ORCID: 0000-0001-6568-6136

Дупляков Д.В. – д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии; заместитель главного врача. ORCID: 0000-0002-6453-2976

E-mail: d.v.duplyakov@samsmu.ru

Автор для переписки

Чаулин Алексей Михайлович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; рЛПНП – рецептор липопротеинов низкой плотности; ГМГКоА – гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А; PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9; ИБС – ишемическая болезнь сердца; мРНК – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.

Рукопись получена: 30.11.2020

Рецензия получена: 17.02.2021

Решение о публикации принято: 21.02.2021

New groups of hypolipidemic drugs based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1

Aleksei M. Chauhin^{1,2}, Nikolai A. Svechkov^{1,2}, Dmitrii V. Duplyakov^{1,2}

¹Samara Regional Cardiology Dispensary (Samara, Russia)

²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

The hypolipidemic therapy is one of the essential components for the management of patients with cardiovascular diseases (CVD). In this regard, the main task of modern research is to find new targets for creating additional effective groups of lipid-lowering drugs. In 2003, a Canadian and French research team led by N. Seidah and M. Abifadel discovered a new enzyme, proprotein convertase subtilisin-kexin type 9

(PCSK9), which plays an important role in lipid metabolism.

The main mechanism of action of PCSK9 is to regulate the density of low-density lipoprotein receptors (LDLR) in the cell membrane of hepatocytes. The increased activity of PCSK9 significantly accelerates the degradation of LDLR and leads to an increase in the concentration of atherogenic classes of lipoproteins – the low-density

lipoproteins (LDL). A reduced activity of PCSK9, on the contrary, is accompanied by a decrease in the concentration of LDL and a decrease in the risk of developing atherosclerosis and CVD. The second, recently discovered and less studied, mechanism of the protearogenic action of PCSK9 is the enhancement of inflammatory processes in the atherosclerotic plaque. Given this unfavorable contribution of PCSK9 to the development and progression of atherosclerosis and CVD, the main task of the researchers was to develop drugs that inhibit this enzyme. To date, several new drug groups have been developed that target the biosynthesis steps and the function of PCSK9.

In this article, we will focus in detail on the discussion of the mechanisms of action and effectiveness of the following groups of lipid-lowering drugs: anti-PCSK9 monoclonal antibodies (alirocumab, evolocumab), small interfering ribonucleic acids (inclirican) and antisense nucleotides.

Keywords: cardiovascular diseases, lipid-lowering drugs, protein convertase subtilisin-kexin new type 9, proprotein convertase inhibitors subtilisin-kexin type 9, alicumab, evolocumab, inclirican.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Chaulin AM, Svechkov NA, Duplyakov DV. **New groups of hypolipidemic drugs based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9).** Part 1. *Science & Innovations in Medicine*. 2021;6(1):54-60. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-54-60

Information about authors

Aleksei M. Chaulin – postgraduate student, assistant of the Department of Gistology and embryology; doctor. ORCID: 0000-0002-2712-0227
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Nikolai A. Svechkov – MD, Assistant of the Department of Cardiology and cardiovascular surgery; doctor. ORCID: 0000-0001-6568-6136

Dmitrii V. Duplyakov – PhD, Professor of the Department of Cardiology and cardiovascular surgery; Deputy Chief Physician.

ORCID: 0000-0002-6453-2976

E-mail: d.v.duplyakov@samsmu.ru

Corresponding Author

Aleksei M. Chaulin

Address: Samara State Medical University,
89 Chapaevskaya st., Samara, Russia, 443099.
E-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Received: 30.11.2020

Revision Received: 17.02.2021

Accepted: 21.02.2021

■ КРАТКАЯ ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ СТАТИНОВ И ИНГИБИТОРОВ PCSK9

Поиск новых биомаркеров для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также мишеней для терапевтического воздействия с целью улучшения лечебно-профилактических мероприятий при ведении пациентов с ССЗ уже давно является одним из самых приоритетных научно-исследовательских направлений здравоохранения [1–3]. Основопологающие сведения о роли липидов в патогенезе атеросклероза были получены русскими исследователями А.И. Игнатовским, Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым в начале XX века [4, 5]. Эти работы послужили фундаментом последующих разработок методов определения холестерина в сыворотке крови, изучению метаболизма холестерина и изучению препаратов, понижающих его содержание в организме [6, 7]. История создания гиполлипидемических средств является весьма насыщенной, хотя до открытия статинов ни один из разработанных препаратов так и не был одобрен для практического использования из-за малой эффективности и высокой токсичности [8]. Во второй половине XX века многие исследователи и фармацевтические компании активно сосредоточились на изучении терапевтических свойств соединений, продуцируемых грибами и микроорганизмами. В результате подобных исследований японский ученый А. Endo обнаружил, что продукты жизнедеятельности грибов *Penicillium citrinum* ингибируют биосинтез холестерина посредством угнетения энзима 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГКоА)-редуктазы [8]. В последующем в ряде крупных клинических исследований была продемонстрирована высокая лечебно-профилактическая эффективность статинов в отношении ССЗ, и они стали основными гиполлипидемическими препаратами [9–11]. Помимо своего основного гиполлипидемического действия, статины проявляют ряд дополнительных как полезных (плейотропных), так и побочных эффектов. В ряде случаев выраженная миотоксичность и гепатотоксичность статинов обуславливает необходимость снижения дозы или

полной отмены статиновых препаратов [12–14]. Статины также были малоэффективны для лечения пациентов, страдающих семейной гиперхолестеринемией. Американские исследователи М. Браун и Д. Гольдштейн за изучение наследственной гиперхолестеринемии, обусловленной мутациями в гене, кодирующем рецептор липопротеинов низкой плотности (рЛПНП), в 1985 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Эти исследователи также предположили существование важного механизма регуляции плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцитов, однако им тогда не удалось полностью раскрыть данные аспекты. В 2003 году канадская исследовательская группа под руководством N. Seidah [15] открыла новый фермент, относящийся к классу пропротеиновых конвертаз, или субтилаз. По порядку открытия он оказался 9 членом данного класса ферментов, в связи с чем и получил название – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). В том же году французский исследователь М. Abifadel с соавт. обнаружил, что мутации в гене, кодирующем PCSK9, могут отвечать за развитие наследственной гиперхолестеринемии [16]. Эти наблюдения положили начало пристальному изучению структурно-функциональных особенностей PCSK9. Исследователи обнаружили, что сверхэкспрессия PCSK9 у лабораторных животных вызывает уменьшение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита и повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, тогда как при нокаутировании гена PCSK9 отмечаются прямо противоположные эффекты [17–19]. Весьма примечательны также наблюдения J. Cohen [20] и M. Scartezini [21], согласно которым у некоторых людей обнаруживаются мутации, снижающие активность фермента PCSK9, что в свою очередь приводит к снижению уровней ЛПНП и холестерина в сыворотке крови, а также к уменьшению риска развития ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 21]. Таким образом, стало понятно, что PCSK9 является важным регулятором метаболизма липопротеинов за

счет усиления деградации рЛПНП. Механизм действия PCSK9 заключается в ее связывании с рЛПНП, находящимся на поверхности гепатоцита, после чего образующийся молекулярный комплекс погружается внутрь клетки, где впоследствии сливается с лизосомами, в которых происходит деградация рЛПНП. А снижение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита вызывает рост концентрации ЛПНП в сыворотке крови и повышение риска развития атеросклероза и ССЗ. Тем самым фермент PCSK9 стал рассматриваться в качестве одной из новых мишеней при создании терапевтических агентов. А специалисты, занимающиеся проблемами лабораторной диагностики, стали рассматривать PCSK9 в качестве раннего биомаркера атеросклероза и ССЗ [22–24].

К настоящему моменту существует целый ряд различных препаратов, которые отличаются по механизму ингибирования PCSK9. Учитывая эти различия в механизме действия, можно выделить следующие группы препаратов, основанные на ингибировании PCSK9: анти-PCSK9 моноклональные антитела, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК), антисмысловые нуклеотиды, малые молекулы, миметические пептиды, аднектин, вакцина и ряд других [22, 25]. По ходу данной первой части статьи мы последовательно рассмотрим механизмы действия и клиническую эффективность первых трех групп препаратов.

■ АНТИ-PCSK9 МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Первыми разработанными препаратами, ингибирующими PCSK9, стали анти-PCSK9 моноклональные антитела (алирокумаб Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi и эволокумаб от Amgen) [26]. Относительно недавно они были одобрены для практического использования Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [22]. Механизм действия анти-PCSK9 моноклональных антител основан на взаимодействии с каталитическим доменом фермента PCSK9, что приводит к блокированию взаимодействия PCSK9 и рЛПНП, в результате чего PCSK9-индуцированная деградация рЛПНП нарушается [26]. Было показано, что подкожная инъекция анти-PCSK9 моноклональных антител вызывает быстрое и стойкое снижение сывороточных уровней холестерина и ЛПНП. По данным ряда крупных клинических испытаний и метаанализов, анти-PCSK9 моноклональные антитела снижают уровень ЛПНП в среднем на 50–60% без каких-либо выраженных и умеренных побочных эффектов, требующих внимания врачей [27–33]. При длительном наблюдении за пациентами было установлено, что анти-PCSK9 улучшают сердечно-сосудистые исходы у пациентов, страдающих ССЗ [27–29, 32, 33].

Особого внимания заслуживают два крупномасштабных исследования сердечно-сосудистых исходов для оценки эффективности алирокумаба и эволокумаба. В крупном исследовании сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у субъектов с повышенным

риском FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 inhibition in Subjects with Elevated Risk) оценивалось влияние эволокумаба на сердечно-сосудистые исходы у 27 564 пациентов высокого риска со стабильным атеросклеротическим ССЗ. Комбинация эволокумаба со статинами привела к существенному снижению уровней ЛПНП на 59% по сравнению со средним исходным значением (92 мг/дл) до 30 мг/дл и к относительному снижению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ССЗ, включая инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) после среднего периода наблюдения в 2,2 года (отношение шансов: 0,85, 95% доверительный интервал: 0,79–0,92) [34].

В исследовании ODYSSEY OUTCOME было включено 18 924 пациента, недавно (от 1 до 12 месяцев назад) перенесших острый коронарный синдром и имеющих повышенные уровни холестерина и ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами [35]. Через год после терапии алирокумабом наблюдалось снижение уровней ЛПНП на 61% по сравнению с плацебо. Алирокумаб снизил количество серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный ишемический инсульт и нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15% (отношение рисков: 0,85, 95% доверительный интервал: 0,78–0,93) и смертность от всех причин на 15% (отношение рисков: 0,85, 95% доверительный интервал: 0,73–0,98) [35]. В совокупности эти два исследования результатов демонстрируют высокую эффективность ингибирования PCSK9 в группах пациентов высокого риска (с ЛПНП > 70 мг/дл), несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами.

Основные преимущества анти-PCSK9 моноклональных антител заключаются в том, что они сильнее снижают уровни холестерина и ЛПНП по сравнению с ингибиторами ГМГКоА-редуктазы. Кроме того, в отличие от последних, анти-PCSK9 моноклональные антитела не имеют нежелательных краткосрочных побочных эффектов в виде миотоксичности и гепатотоксичности [22, 33–35].

Однако есть некоторые проблемы, которые ограничивают широкое использование анти-PCSK9 моноклональных антител. Их необходимо вводить подкожно один или два раза в месяц. Частота дозирования низкая по сравнению с другими инъекционными методами лечения, такими как инсулинотерапия. В результате этого одной из проблем при использовании анти-PCSK9 моноклональных антител является приверженность к лечению (соблюдение рекомендаций). Так, в метаанализе шести клинических исследований ODYSSEY (n = 4212) только 45,7% пациентов полностью соблюдали рекомендации, у 20,4% пациентов дозировка препарата была ниже запланированной; 2,9 – выше запланированной, а 31,1% использовали дозу ниже и выше запланированной. Среднее процентное снижение уровня ЛПНП от исходного значения в зависимости от дозы алирокумаба составило от 45,8% до 61,9% и было

сопоставимым по категориям приверженности [36]. Тем самым эффективность анти-PCSK9 моноклональных антител может зависеть от приверженности к лечению, и для наиболее оптимального результата необходимо четко следовать рекомендуемому графику инъекций и дозированию в течение длительного времени.

Другая проблема заключается в рентабельности ингибиторов PCSK9. Так, по мнению ряда исследователей, ингибиторы PCSK9 вряд ли будут рентабельными для всех пациентов, учитывая их текущую высокую цену. По оценкам A. Arrieta с соавт., стоимость ингибиторов PCSK9 составляла 14 000–15 000 долларов в год на одного человека, проживающего в США. При данных ценах ингибиторы PCSK9 не добавляют ценности американской системе здравоохранения и их широкое использование является нерентабельным. По мнению исследователей, текущая стоимость ингибиторов PCSK9 должна быть снижена более чем на 70% [37]. Таким образом, ингибиторы PCSK9, несмотря на высокую эффективность и безопасность, пока доступны далеко не всем категориям граждан ввиду своей высокой стоимости.

■ МАЛЫЕ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИЕ РНК

РНК-интерференция (англ. RNA interference) является эндогенным посттранскрипционным механизмом регуляции экспрессии генов. РНК-интерференция обнаружена во всех типах клеток организма человека и осуществляется благодаря молекулам малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот РНК (миРНК). За изучение механизма РНК-интерференции американские исследователи A. Fire и C. Mello в 2006 году были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [38–41]. Молекулы миРНК представляют собой двухцепочечные фрагменты РНК (длиной ~ 20–25 п.н.), состоящие из двух короткоцепочечных РНК с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-концах. В процессе РНК-интерференции фермент DICER разрезает длинные двухцепочечные молекулы РНК на короткие фрагменты, один из которых называется направляющей/антисмысловой цепью. Затем антисмысловая цепь соединяется с РНК-мультибелковым комплексом RISC, что приводит к последовательному угнетению экспрессии гена за счет каталитического расщепления матричной РНК [40, 41]. Образующийся комплекс — одиночная антисмысловая цепь-RISC — очень стабилен, что приводит к длительной репрессии гена. Молекулы миРНК относительно легко можно синтезировать и использовать для специфического подавления экспрессии определенных генов, что может быть использовано в лечении многих заболеваний. Так, для ингибирования образования PCSK9 был разработан препарат ALN-PCS, который специфически подавляет экспрессию гена PCSK9. При введении этого препарата происходит быстрое и стойкое снижение уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) PCSK9 в печени и уменьшение концентрации ЛПНП в сыворотке крови. Самая высокая доза ALN-PCS, вводимая в клиническом исследовании здоровым добровольцам, снизила уровни мРНК PCSK9 и белка

PCSK9 примерно на 70% и уровни ЛПНП на 40% от исходных значений [42]. В последующем данный препарат был дополнительно модифицирован. Этот новый препарат получил название инклисиран (ALN-PCSSc от Alnylam/The Medicines Company). Он представляет собой полностью химически модифицированную стабилизированную миРНК, которая специфично блокирует экспрессию гена, кодирующего PCSK9. По химическому строению инклисиран состоит из одного 2'-дезоксидеокси, одиннадцати 2'-фтор- и тридцати двух 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и «триантенного» N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Последний необходим для специфического распознавания рецептора асиалогликопротеина, который обильно экспрессируется на поверхности гепатоцитов [43], что позволяет быстро и с высокой специфичностью «доставлять» инклисиран только в печень после небольшой по объему дозы препарата. В результате быстрого поглощения инклисирана гепатоцитами уровни данного препарата в плазме крови падают до неопределяемого уровня в течение 24 часов. Этот механизм эффективно предотвращает любые нецелевые эффекты, поскольку PCSK9 также присутствует во внепеченочных тканях [44].

В фазе II плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования (ORION-1) эффективность, безопасность и переносимость инклисирана оценивалась у пациентов, имеющих в анамнезе атерогенные ССЗ или высокий риск развития атеросклеротических ССЗ с повышенными уровнями холестерина и ЛПНП, несмотря на получение максимально переносимых доз гиполипидемической терапии [45, 46]. У пациентов, которые получали две дозы инклисирана (300 мг каждая) в 1-й и 90-й дни, наблюдалось среднее снижение уровней PCSK9 и ЛПНП на 180 день на 69,1% и 52,6% соответственно. Кроме того, не было выявлено никаких серьезных побочных эффектов, поэтому инклисиран был признан относительно безопасным и хорошо переносимым гиполипидемическим препаратом. Эти наблюдения позволяют предположить, что прием инклисирана пациентами всего лишь один или два раза в год может привести к выраженному и долгосрочному снижению уровней холестерина и ЛПНП и снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы (ORION 4, 5, 9, 10 и 11) на более крупных популяциях пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических ССЗ или страдающих семейной гиперхолестеринемией [46]. Эти исследования позволят окончательно подтвердить высокую эффективность и безопасность инклисирана.

■ АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ

Антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой короткие (длиной 12–25 п.н.) одноцепочечные последовательности нуклеотидов, которые мешают экспрессии генов, связываясь с мРНК определенного белка напрямую в ядре либо в цитоплазме клетки. Антисмысловые олигонуклеотиды, направленные против мРНК PCSK9, специфически ингибируют биосинтез белка

PCSK9, снижая концентрацию PCSK9 в сыворотке крови [47]. Было продемонстрировано, что введение высоких доз антисмысловых нуклеотидов первого поколения ISIS 394814/BMS 844421 от Bristol Myers Squibb снижает уровни мРНК PCSK9 на 92% и увеличивает численность рЛПНП на поверхности гепатоцита в 2 раза, что приводит к снижению сывороточных уровней ЛПНП на 38% *in vivo* [48]. Однако разработка этих антисмысловых нуклеотидов была прекращена из-за недостаточной аффинности (сродства) связывания. Впоследствии были разработаны антисмысловые нуклеотиды второго поколения (SPC4061/SPC5001 от Santaris Pharma A/S). Данные антисмысловые нуклеотиды имели более высокую аффинность связывания с мРНК PCSK9 и специфичность к мРНК PCSK9, что приводило к более сильному и устойчивому снижению концентрации PCSK9. Так, в экспериментальном исследовании показано, что уровни мРНК PCSK9 снижаются на 60% в течение 24 часов после инъекции, и этот эффект сохранялся более 16 дней [49]. У нечеловеческих приматов после введения данных антисмысловых нуклеотидов уровни мРНК PCSK9 в печени и уровни ЛПНП в плазме крови снизились на 85% и 50% соответственно [50]. В клиническом исследовании подкожное введение препарата SPC5001 здоровым добровольцам снижало уровни мРНК PCSK9 и ЛПНП дозозависимым образом примерно на 50% и 25% соответственно. Этот препарат также снизил уровень аполипопротеина В и повысил концентрацию аполипопротеина А1 [51]. Тем не менее, в связи с тем, что у одного из пациентов развился острый некроз канальцев нефрона, а также отмечались аллергические реакции в месте инъекции у 44% испытуемых, дальнейшие клинические исследования антисмысловых нуклеотидов SPC4061/SPC5001 были прекращены [51, 52]. Точная причина острого повреждения почек также осталась неясной. Предположительно это может быть обусловлено избыточной аккумуляцией данных препаратов в проксимальных канальцах нефрона, что является характерной чертой некоторых олигонуклеотидов [53]. В дополнение к этому N. Seidah с соавт. обнаружили, что в ряде органов (печени, почках, тонком и толстом кишечнике, а также

головном мозге) белок PCSK9 принимает участие в пролиферации и дифференцировке клеток [15]. Тем самым чрезмерное ингибирование PCSK9 в почках, обусловленное избирательным накоплением антисмысловых нуклеотидов, по всей видимости, связано с развитием нефротоксического действия данных препаратов. Уточнение механизмов аллергического и нефротоксического эффектов у антисмысловых нуклеотидов является важным для улучшения этих препаратов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данный момент группы препаратов, основанные на ингибировании фермента PCSK9, рассматриваются в качестве перспективных гиполипидемических средств. Существует множество механизмов ингибирования PCSK9, на основании чего можно выделить ряд новых групп гиполипидемических препаратов. Моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб), продемонстрировавшие высокую клиническую эффективность и безопасность, уже получили одобрение для практического использования. Широкое распространение данных препаратов ограничено их высокой стоимостью. Что касается других групп гиполипидемических препаратов, рассмотренных в этой статье, — мРНК и антисмысловых олигонуклеотидов, то они на этапах доклинических и клинических исследований также показали высокую эффективность в отношении снижения холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Однако клинические исследования антисмысловых нуклеотидов были прерваны из-за обнаружения побочных эффектов (почечной токсичности и аллергических реакций). Вместе с тем препарат из группы малых интерферирующих РНК — инклисиран — имеет не только высокую клиническую эффективность, но и отличается хорошей безопасностью. Весьма вероятно, что в ближайшее время он также будет одобрен для использования в клинической практике. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chaulin AM, Grigoriyeva YuV, Suvorova GN, Duplyakov DV. Methods of modeling of atherosclerosis in rabbits. *Modern problems of science and education*. 2020;5. (In Russ.). [Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5]. URL: <http://science-education.ru/article/view?id=30101>. doi: 10.17513/spno.30101
2. Chaulin AM, Karslyan LS, Grigoriyeva EV, et al. Clinical and diagnostic value of cardiac markers in human biological fluids. *Kardiologiia*. 2019;59(11):66-75. (In Russ.). [Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В. и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66-75]. doi: 10.18087/cardio.2019.11.n414
3. Chaulin AM, Duplyakov DV. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75-84. (In Russ.). [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика*. 2020;11(3):75-84]. doi: 10.17816/clinpract34284
4. Gasanov MZ, Batiushin MM, Terentev VP. Professor Alexander I. Ignatowski a founder of the theory of atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(6):407-414. (In Russ.). [Гасанов М.З., Батушин М.М., Терентьев В.П. Профессор А.И. Игнатовский как основоположник теории атеросклероза. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(6):407-414]. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-6-407-414>
5. Kukharchuk VV. N.N. ANICHKOV (1885-1964). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (Ateroskleroz i Dislipidemii)*. 2010;1(1):58-60. (In Russ.). [Кухарчук В.В. Н.Н. АНИЧКОВ (1885-1964). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010;1(1):58-60]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20264539>
6. Susekov AV, Nikitin AE. The past and near future of statin therapy in Russia. *Lechebnoye delo*. 2018;3:30-37. (In Russ.). [Сусеков А.В., Никитин А.Э. Терапия статинами в России: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Лечебное дело*. 2018;3:30-37]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36530262>

7. Malay LN. Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):513-524. (In Russ.). [Малай Л.Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):513-524]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524
8. Sergienko IV. The story of statins, *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2011;1:57-66. (In Russ.). [Сергиенко И.В. История появления статинов. *Атеросклероз и Дислипидемии*. 2011;1:57-66]. <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-statinov>
9. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):720-732. doi: 10.1016/j.jacc.2004.07.001
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(20):1301-1307. doi: 10.1056/NEJM199511163332001
11. Haria M, McTavish D. Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*. 1997;53(2):299-336. doi: 10.2165/00003495-199753020-00008
12. Ahsan F, Oliveri F, Goud HK, et al. Pleiotropic effects of statins in the light of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Cureus*. 2020;12(9):e10446. doi: 10.7759/cureus.10446
13. Turner RM, Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J Clin Med*. 2019;9(1):22. doi: 10.3390/jcm9010022
14. Nguyen KA, Li L, Lu D, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(9):1099-1109. doi: 10.1007/s00228-018-2482-9
15. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(3):928-933. doi: 10.1073/pnas.0335507100
16. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-156. doi: 10.1038/ng1161
17. Maxwell KN, Fisher EA, Breslow JL. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(6):2069-2074. doi: 10.1073/pnas.0409736102
18. Tavori H, Fan D, Blakemore JL, et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013;127(24):2403-2413. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592
19. Abifadel M, Guerin M, Benjannet S, Rabes JP, et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):394-400. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.006
20. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264-1272. doi: 10.1056/NEJMoa054013
21. Scartezini M, Hubbart C, Whittall RA, et al. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113(11):435-441. doi: 10.1042/CS20070150
22. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(2):45-57. (In Russ.). [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):45-57]. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12005
23. Tóth Š, Fedačko J, Pekárová T, et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol Ther*. 2017;6(2):281-289. doi: 10.1007/s40119-017-0092-8
24. Chaulin AM, Duplyakov DV. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):24-35. (In Russ.). [Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):24-35]. doi: 10.24411/2309-1908-2019-14004
25. Chaulin AM, Mazaev AY, Aleksandrov AG. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (pcsk-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal*. 2019;4-1(82):124-126. (In Russ.). [Чаулин А.М., Мазаев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;4-1(82):124-126]. doi: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
26. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(24):9820-9825. doi: 10.1073/pnas.0903849106
27. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499. doi: 10.1056/NEJMoa1501031
28. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858
29. Mayor S. PCSK9 inhibitors reduce cardiovascular events, preliminary data show. *BMJ*. 2015;350:h1508. doi: 10.1136/bmj.h1508
30. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):40-51. doi: 10.7326/M14-2957
31. Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 Inhibitors: A New Era in Lipid-Lowering Treatment? *Ann Intern Med*. 2015;163(1):64-65. doi: 10.7326/M15-0920
32. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;4(4):CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
33. Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10:CD011748. doi: 10.1002/14651858.CD011748.pub3
34. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
35. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
36. Farnier M, Colhoun HM, Sasiela WJ, et al. Long-term treatment adherence to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab in 6 ODYSSEY Phase III clinical studies with treatment duration of 1 to 2 years. *J Clin Lipidol*. 2017;11(4):986-997. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.016
37. Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169761. doi: 10.1371/journal.pone.0169761
38. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-811. doi: 10.1038/35888 URL: https://www.webcitation.org/61CfnPLi?url=http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html (Available at 15.11.2020).
40. Bernards R. Exploring the uses of RNAi – gene knockdown and the Nobel Prize. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2391-2393. doi: 10.1056/NEJMp068242

41. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642-655. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035
42. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):60-68. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5
43. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc*. 2014;136(49):16958-16961. doi: 10.1021/ja505986a
44. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med*. 2017;376(1):4-7. doi: 10.1056/NEJMp1614154
45. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1430-1440. doi: 10.1056/NEJMoa1615758
46. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, et al. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018;138(13):1304-1316. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710
47. Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:259-293. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654
48. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res*. 2007;48(4):763-767. doi: 10.1194/jlr.C600025-JLR200
49. Gupta N, Fisker N, Asselin MC, et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2010;5(5):e10682. doi: 10.1371/journal.pone.0010682
50. Lindholm MW, Elmén J, Fisker N, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol Ther*. 2012;20(2):376-381. doi: 10.1038/mt.2011.260
51. van Poelgeest EP, Hodges MR, Moerland M, et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1350-1361. doi: 10.1111/bcp.12738
52. van Poelgeest EP, Swart RM, Betjes MG, et al. Acute kidney injury during therapy with an antisense oligonucleotide directed against PCSK9. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):796-800. doi: 10.1053/ajkd.2013.02.359
53. Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2010;50:259-93. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654

УДК 618.177:613.954

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-61-65

Особенности социально-гигиенической характеристики семей женщин позднего репродуктивного возраста, воспитывающих детей после применения ВРТ

К.А. Кузьмичев¹, О.В. Тюмина^{1,2}, О.Б. Чертухина¹, Ю.А. Сапункова²,
О.Е. Коновалов³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Самара, Россия)

²ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия» (Самара, Россия)

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки РФ (Москва, Россия)

Аннотация

Цель – изучить социально-гигиеническую характеристику семей женщин позднего репродуктивного возраста, воспитывающих детей после применения ВРТ в Самарской области.

Материал и методы. В исследовании приняло участие 500 женщин ПРВ и их детей, подобранных по методу «пара копий»: основную группу составили женщины ПРВ, родившие с применением ВРТ (n=250), контрольную группу – женщины ПРВ, родившие без применения ВРТ (n=250). Средний возраст матерей на момент рождения ребенка в основной группе составил 39,11±0,5 года, в контрольной – 36,95±0,76 года. Социально-гигиеническое обследование было выполнено с применением методов сбора анамнестических данных из медицинских карт детей и опроса матерей по специально разработанным анкетам, включающим вопросы по медицинской активности, социальным факторам.

Результаты. Выявлены различия в медицинской активности семей основной и контрольных групп. В семьях с детьми, рожденными после применения ВРТ, отмечается более внимательное отношение к здоровью ребенка, неукоснительное следование рекомендациям врача в случае болезни, соблюдение режима дня. Однако в вопросах социальной адаптации и физического развития дети, рожденные с применением ВРТ женщинами ПРВ, уступают детям контрольной группы: реже бывают на воздухе, как правило, не посещают дополнительные кружки и спортивные секции.

Ключевые слова: бесплодие, поздний репродуктивный возраст, социально-гигиеническая характеристика семей, здоровье детей, физическое развитие детей.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Кузьмичев К.А., Тюмина О.В., Чертухина О.Б., Сапункова Ю.А., Коновалов О.Е. Особенности социально-гигиенической характеристики семей женщин позднего репродуктивного возраста, воспитывающих детей после применения ВРТ. Наука и инновации в медицине. 2021;6(1):61-65. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-61-65

Сведения об авторах

Кузьмичев К.А. – аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИПО.

ORCID: 0000-0002-5853-1838

E-mail: kirill.kuzmichev@yahoo.com

Тюмина О.В. – д.м.н., директор; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ИПО.

ORCID: 0000-0002-5608-1925

E-mail: centr123@bk.ru

Чертухина О.Б. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ИПО.

ORCID: 0000-0003-2230-7292

E-mail: olga7754@mail.ru

Сапункова Ю.А. – к.м.н., педиатр.

E-mail: kaf_ozipo@samsmu.ru

Коновалов О.Е. – д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены.

ORCID: 0000-0003-1974-9882

E-mail: konovalov_oe@mail.ru

Автор для переписки

Кузьмичев Кирилл Александрович

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Тухачевского, 226, г. Самара, Россия, 443013.

E-mail: kirill.kuzmichev@yahoo.com

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ВРТ – вспомогательная репродуктивная технология; ПРВ – поздний репродуктивный возраст.

Рукопись получена: 10.12.2020

Рецензия получена: 12.01.2021

Решение о публикации принято: 06.02.2021

Features of social and hygienic characteristics in families with women of late reproductive age, raising children after ART

Kirill A. Kuzmichev¹, Olga V. Tyumina^{1,2}, Olga B. Chertukhina¹, Yuliya A. Sapunkova², Oleg E. Kononov³

¹Samara State Medical University (Samara, Russia)

²Samara Regional Medical Center "Dynasty" (Samara, Russia)

³Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Annotation

Objectives – to study the social and hygienic characteristics of families of women of late reproductive age (LRA) who are raising children, conceived by assisted reproductive technology (ART) in Samara region.

Material and methods. In the study, 500 women of late reproductive age (LRA) and their children took part using the "pair of copies"

method: the main group included women of LRA giving birth with ART (n=250), the control group – LRA women giving birth without ART (n=250). The average age of mothers at the time of birth was 39.11±0.5 years in the main group and 36.95±0.76 years in the control group. The social and hygienic examination involved the data collection from children's medical records and interviewing

mothers with the help of specially designed questionnaires that included questions on medical activity and social factors.

Results. The main and control groups presented the differences in the medical activity. The families with children born after ART showed a more attentive attitude to the child's health, strict adherence to the recommendations of the doctor in case of illness, and observance of the daily routine. However, in terms of social adaptation and physical development, the children born after ART are inferior to those in the control group: they spend less time outdoors and, as a rule, do not attend additional study groups or sports sections.

Keywords: ART, infertility, late reproductive age, children's health, physical development.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kuzmichev KA, Tyumina OV, Chertukhina OB, Sapunkova YuA, Kononov OE.

Features of social and hygienic characteristics in families with women of late reproductive age, raising children after ART.

Science & Innovations in Medicine. 2021;6(1):61-65.

doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-61-65

Information about authors

Kirill A. Kuzmichev – postgraduate of the Department of Public health and healthcare, IPE.

ORCID: 0000-0002-5853-1838

E-mail: kirill.kuzmichev@yahoo.com

Olga V. Tyumina – PhD, director; Associate professor of the Department of Public health and healthcare, IPE.

ORCID: 0000-0002-5608-1925

E-mail: centr123@bk.ru

Olga B. Chertukhina – PhD, Professor, Head of the Department of Public health and healthcare, IPE.

ORCID: 0000-0003-2230-7292

E-mail: olga7754@mail.ru

Yuliya A. Sapunkova – PhD, pediatrician.

E-mail: kaf_ozipo@samsmu.ru

Oleg E. Kononov – PhD, Professor, Department of Public health, healthcare and hygiene. ORCID: 0000-0003-1974-9882

E-mail: kononov_oe@mail.ru

Corresponding Author

Kirill A. Kuzmichev

Address: Samara State Medical University,

226 Tukhachevskogo st., Samara, Russia, 443079.

E-mail: kirill.kuzmichev@yahoo.com

Received: 10.12.2020

Revision Received: 12.01.2021

Accepted: 06.02.2021

ВВЕДЕНИЕ

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) на сегодняшний день является одним из наиболее часто и успешно применяемых методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Рост числа ЭКО во многом связан с изменением социального портрета современной женщины [1–4]. Наблюдается неуклонный рост количества женщин репродуктивного возраста, которые откладывают рождение ребенка на более поздний возраст, когда сталкиваются с проблемой бесплодия [5–8]. Актуальной задачей представляется изучение социально-гигиенической характеристики семей женщин, родивших детей после ЭКО в возрасте старше 35 лет, с определением основных социально-гигиенических факторов, влияющих на здоровье их детей [9].

ЦЕЛЬ

Изучить особенности социально-гигиенической характеристики семей, воспитывающих детей, рожденных женщинами позднего репродуктивного возраста (ПРВ) после применения ВРТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ СО «МЦ Династия» и детской поликлиники ГБУЗ СО «ГКП №15» г.о. Самара методом выборочного статистического наблюдения. Основную группу составили семьи, воспитывающие детей, рожденных после применения ВРТ женщинами ПРВ (n=250). Группа контроля включала в себя семьи, воспитывающие детей, рожденных женщинами ПРВ после спонтанной беременности (n=250). Семьи подбирались по принципу «пара копий» по таким признакам, как возраст женщины на момент рождения ребенка от 35 до 44 лет; проживание в Самарской области; социальное положение матери (рабочая, служащая, домохозяйка); возраст ребенка (от 3 до 6 лет); наблюдение в одной и той же медицинской организации. Главным отличительным признаком группы контроля было наличие у женщины ребенка, рожденного в ПРВ без применения ВРТ. Средний возраст матерей

на момент рождения ребенка в основной группе составил $39,11 \pm 0,5$ года, в контрольной – $36,95 \pm 0,76$ года. Возраст отцов – $39,36 \pm 0,81$ года в основной группе, в контрольной – $35,3 \pm 0,75$ года.

Изучение социально-гигиенической характеристики семей женщин проводилось по специально разработанной анкете, состоящей из 74 вопросов: медицинская активность (11 вопросов), социальные факторы (17 вопросов), медико-биологические факторы беременности и родов (25 вопросов), медико-биологические факторы риска периода раннего детства (10 вопросов), медико-биологические факторы репродуктивного здоровья в контексте ВРТ (11 вопросов).

Статистическая обработка результатов проведенного исследования выполнялась с применением компьютерных программ IBM SPSS Statistics 21. Для количественных признаков оценивалась нормальность распределения; в случае если распределение было нормальным, для характеристики признака обращались к параметрическим критериям (среднее, ошибка среднего, t-критерий Стьюдента). Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали непараметрические критерии (медиана, квартили, тест Манна – Уитни). При работе с качественными признаками использовали тест хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность. Статистически значимыми различия в исследуемых группах принимали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выявлено, что 41,5% семей основной группы в среднем обращаются к педиатру 2–3 раза в месяц (в группе контроля 48,3%, $p > 0,05$), 17% – только раз в месяц (в группе контроля 28,3%, $p > 0,05$). Подавляющее большинство – 73% семей основной группы – наблюдаются в поликлинике по месту жительства (в группе контроля 88,3%, $p > 0,05$), 13,2% наблюдаются в частной клинике (в группе контроля 8,3%, $p > 0,05$), 7,5% обращаются к личному педиатру, приглашая его на дом (в группе контроля 3,4%, $p > 0,05$). Чаще всего, в 64,2% случаев, к педиатру обращаются в случае острого



Рисунок 1. Тактика родителей в случае острого заболевания у детей (% к итогу), (* – $p < 0,05$).
Figure 1. Parents behavior in the case of acute disease in children (% of total), (* – $p < 0,05$).

заболевания (в группе контроля 60%, $p > 0,05$); только 17% семей обращаются для профилактического осмотра (в группе контроля 18,3%, $p > 0,05$); 9,4% наблюдаются по поводу хронического заболевания (в группе контроля 15%, $p > 0,05$).

Большая часть основной группы (68% семей) считает необходимым обращаться к врачу, как только появляются первые признаки острого заболевания. Это говорит о том, что многие родители имеют высокую степень тревожности за здоровье ребенка. 25,8% обращаются за медицинской помощью, только когда ребенок плохо себя чувствует при остром заболевании (в группе контроля 46,7%, $p = 0,003$); доля тех, кто лечится сам, составляет менее 2% (в группе контроля 6,7%, $p > 0,05$) (рисунок 1).

При проявлении симптомов острого заболевания 42,9% детей из основной группы продолжают посещать детские учреждения (в группе контроля 45%, $p > 0,05$).

В 33,3% семей детям дают лекарственные средства без назначения врача. В основном это жаропонижающие средства – 51,8% (в группе контроля 61,7%, $p > 0,05$), 23,6% дают противовирусные препараты (в группе контроля 26%, $p > 0,05$). Семьи основной группы чаще дают детям витамины для профилактики – 20% (в группе контроля 10%, $p = 0,048$).

В основной группе в 54,1% семей родители допускают отклонения от назначений врача (в группе контроля 63,3%, $p = 0,03$) (рисунок 2).

Эти отклонения чаще представляют собой самовольную отмену родителями назначенных врачом лекарственных средств – 34,7% (в группе контроля 29,4%, $p > 0,05$), в 12% случаев нарушают рекомендованный режим (в группе контроля 5,9%, $p > 0,05$). По 2,7% в каждой группе не приходят на назначенный ранее прием; 5% не являются для прохождения обследования, 8% не посещают рекомендованные врачом процедуры. Распределение причин несоблюдения врачебных рекомендаций (% к итогу) представлено в таблице 1.

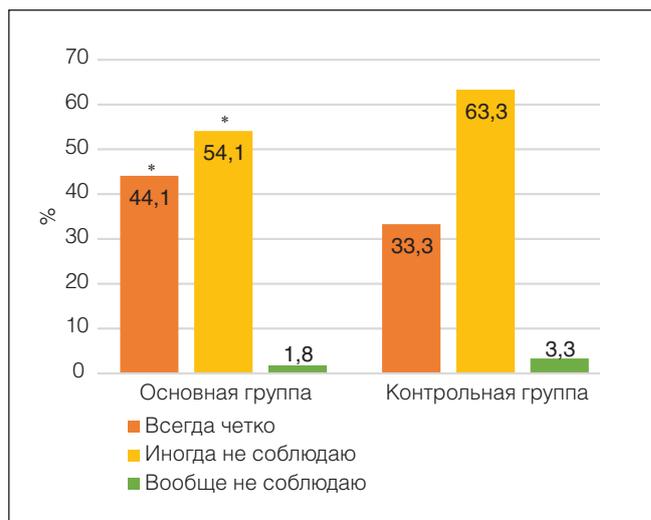


Рисунок 2. Соблюдение рекомендаций врача (% к итогу), (* – $p < 0,05$).
Figure 2. Compliance with doctor's recommendations (% of total), (* – $p < 0,05$).

Приведенные в таблице данные подтверждают более внимательное отношение к здоровью ребенка в основной группе, поскольку менее четверти родителей этой группы не видят необходимости в лечении ребенка, рекомендованном врачом (в группе контроля 35,3%, $p > 0,05$). Только 2,9% полагают, что назначения врача не помогут ребенку (в группе контроля 12,2%, $p = 0,016$). В основной группе родители никогда не забывают дать лекарство ребенку (в группе контроля 2,7% забывают об этом, $p > 0,05$). Говорят о недоверии к врачу 2,9% родителей из семей основной группы (в группе контроля 5,3%, $p > 0,05$). В основной группе 1,3% семей не находят времени, чтобы пройти обследование и заниматься лечением ребенка (в группе контроля 2,9%). Недостаточно финансовых средств для прохождения лечения у 5% семей (в группе контроля 15,3%, $p = 0,019$).

Оценивая состояния здоровья ребенка, 2% родителей из семей основной группы считают его неудовлетворительным (в группе контроля 0%, $p > 0,05$); 16,7%

Причины несоблюдения рекомендаций врача	Группы наблюдения		Уровень значимости р
	Основная	Контрольная	
Не доверяют врачам	2,9	5,3	>0,05
Считают, что рекомендации не помогут ребенку	2,9	12,6	0,016
Забывают дать лекарство ребенку	0	2,7	>0,05
Не имеют времени на обследование и лечение	1,3	2,9	>0,05
Не имеют материальной возможности провести лечение	5	15,3	0,019
Не видят необходимости в лечении	24	35,3	>0,05
Ответ затруднителен	63,9	25,9	

Таблица 1. Распределение причин несоблюдения врачебных рекомендаций (% к итогу)
Table 1. Distribution of reasons for non-compliance with medical recommendations (% of total)

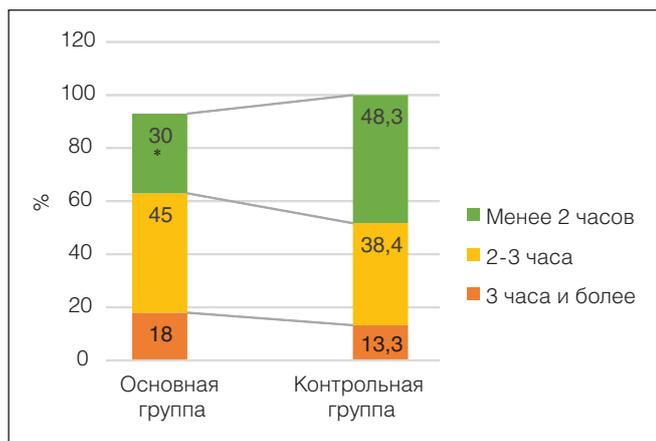


Рисунок 3. Количество времени, которое семьи проводят с детьми в выходные дни на воздухе (% к итогу), (* – $p < 0,05$).

Figure 3. The amount of outdoor time that families spend with their children on weekends (% of total), (* – $p < 0,05$).

семей – удовлетворительным (в группе контроля 10%, $p > 0,05$); 67,5% отмечают хорошее состояние здоровья ребенка (в группе контроля 75%, $p > 0,05$); 14,3% родителей считают здоровье своего ребенка отличным (в группе контроля 15%, $p > 0,05$).

При рассмотрении условий проживания, состава семей, финансовой обеспеченности, образования родителей, организации свободного времени детей мы выяснили, что в основной группе 90,2% семей живут в отдельной квартире (в группе контроля 96,7%, $p > 0,05$), в частном доме живут 8,9% (в группе контроля 3,3%, $p > 0,05$) и менее 1% в каждой группе живут в коммунальной квартире или в общежитии.

Ребенок воспитывается в полной семье в 91,5% основной группы (в группе контроля в 82,3%, $p > 0,05$); в неполной семье (только матерью) в 8,5% (в группе контроля в 17,7%, $p = 0,036$).

По уровню доходов группы характеризуются следующим образом: выше прожиточного минимума доход у 53,1% семей в основной группе (в группе контроля у 48,3%, $p > 0,05$); доход на уровне прожиточного минимума у 38,9% (в группе контроля у 45%, $p > 0,05$); 6,7% семей имеют доход, не достигающий прожиточного минимума (в группе контроля 8%, $p > 0,05$).

С точки зрения атмосферы в семье, благополучной ее считают 92% основной группы (в группе контроля 90%, $p > 0,05$); 4,5% оценивают обстановку в семье как конфликтную (в группе контроля 3,3%, $p > 0,05$). Только 3,6% основной группы имеют в составе семьи инвалидов или тяжелобольных родственников (в группе контроля 6,7%, $p > 0,05$).

По уровню образования имеют место следующие соотношения: в основной группе высшее образование у 63,6% матерей и 47,5% отцов (в группе контроля у 50% матерей и 45% отцов); среднее образование в основной группе у 36,4% матерей и 43,3% отцов (в группе контроля у 50% матерей, $p = 0,046$, у 55% отцов, $p > 0,05$).

Что касается прогулок с детьми, больше трех часов в выходные дни проводят на воздухе с ребенком 18% семей основной группы (в группе контроля 13,3%, $p > 0,05$); 45% гуляют с детьми 2–3 часа (в группе контроля 38,4%, $p > 0,05$). Прогулка в выходные длится



Рисунок 4. Занятость детей в развивающих группах, кружках, секциях (% к итогу), (* – $p < 0,05$).

Figure 4. Employment of children in development groups, clubs, sections (% of total), (* – $p < 0,05$).

менее двух часов у 30% семей основной группы (в группе контроля у 48,3%, $p = 0,01$) (**рисунок 3**).

Представляет определенный интерес изучение отношения родителей к развитию детей. Косвенно это можно оценить через показатель занятости детей в развивающих группах, кружках, секциях (% к итогу), представленный на **рисунок 4**.

Более трети детей основной группы – 40,5% (в группе контроля 20%, $p = 0,02$) вообще не посещает спортивные секции, развивающие группы и кружки. Из числа детей, посещающих дополнительные занятия, в основной группе 35,2% занимаются в спортивных секциях, а 24,3% – в кружках рисования, пения, иностранных языков (в группе контроля 35% и 45% соответственно, $p > 0,05$).

Воскресный сон имеют 36,6% детей основной группы (в группе контроля 18,3%, $p = 0,003$); столько же детей из основной группы имеют дневной сон иногда (в группе контроля 46,7%, $p > 0,05$); 26% не имеют дневного сна в выходные дни (в группе контроля 35%, $p > 0,05$).

Летом дети обеих групп находятся в большом проценте случаев на даче – 51,3% в основной группе (в группе контроля 60%, $p > 0,05$); 24,8% детей из семей основной группы проводят лето у родственников (в группе контроля 16,7%, $p > 0,05$); относительно немного детей основной группы – 13,3% остаются летом в городе (в группе контроля 10%, $p > 0,05$).

Сравнимая доля детей из обеих групп пошли в детский сад в три года: 48,6% в основной группе (в группе контроля 51,7%, $p > 0,05$); 21,1% детей основной группы начали посещать дошкольные учреждения с двух лет (в группе контроля 18,3%, $p > 0,05$); с полутора лет – 11% детей из основной группы (в группе контроля 10%, $p > 0,05$). По оценкам родителей адаптировались благополучно 73,3% детей из основной группы (в группе контроля 76%, $p > 0,05$); 26,7% детей адаптировались неблагоприятно (в группе контроля 9,3%, $p = 0,003$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование выявило следующие различия между семьями основной и контрольной группы: в семьях, где дети родились с применением ВРТ у

женщин ПРВ, родители внимательнее следят за состоянием здоровья детей. При возникновении симптомов острого заболевания они сразу же обращаются к врачу и по сравнению с семьями контрольной группы реже дожидаются ухудшения состояния ребенка как повода для посещения врача. В основной группе детям чаще проводится профилактика витаминными препаратами по инициативе родителей без рекомендации врача. Родители из семей основной группы больше доверяют врачам, соблюдают предписанный врачом режим и согласны, что назначенное врачом лекарство нужно принимать в течение определенного периода. Эти семьи реже отмечают финансовые затруднения при лечении ребенка и реже допускают самовольные нарушения назначений врача.

Семьи, где есть дети, рожденные с применением ВРТ, в большинстве своем являются полными; матери в этих семьях чаще имеют высшее образование.

Однако в вопросах социальной адаптации и физического развития дети, рожденные с применением ВРТ женщинами ПРВ, уступают детям контрольной группы: они, как правило, не посещают дополнительные кружки и спортивные секции. Адаптация детей основной группы в детских дошкольных учреждениях проходит менее благополучно по оценке родителей (больше частота острых респираторных заболеваний и соматовегетативных нарушений в период адаптации), чем у детей контрольной группы. Это обуславливает необходимость создания комплекса медико-социальных и организационных мероприятий для улучшения здоровья и качества жизни детей, рожденных женщинами ПРВ после применения ВРТ. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bergh C, W ennerholm U–B. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2020;1–6. doi: 10.1080/03009734.2020.1729904
- Wolff MV, Haaf T. In vitro fertilization technology and child health. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2020. doi: 10.3238/arztebl.2020.0023
- Berntsen SB, S oderstr om–Anttila VB, W ennerholm U–Bundefined, et al. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’ *Human Reproduction Update*. 2019;25(2):137–158. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz00>
- Ryabova MG. Psychological characteristics of women in the treatment of infertility by in vitro fertilization. *Tambov University review*. 2014;1:121–123. (In Russ.). [Рябова М.Г. Психологические особенности женщин при лечении бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. *Вестник Тамбовского университета*. 2014;1:121–123].
- Kolesnikov DB, Ermolenko KS, Solovyeva AV. Mental state of women with infertility in late reproductive age. *Clinical medicine*. 2013;6:38–41. (In Russ.). [Колесников Д.Б., Ермоленко К.С., Соловьева А.В. Психическое состояние женщин с бесплодием в старшем репродуктивном возрасте. *Клиническая медицина*. 2013;6:38–41].
- Kiseleva MA. Health of full-term children born after using assisted reproductive technologies. *Man and his health*. 2016;1:32–36. (In Russ.). [Киселева М.А. Здоровье детей, рожденных доношенными в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Человек и его здоровье*. 2016;1:32–36].
- Keshishjan ES, Caregorodcev AD, Ziborova MI. Health and development status of children born after in vitro fertilization. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2014;5(59):15–25. (In Russ.). [Кешишян Е.С., Царегородцев А.Д., Зиборова М.И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;5(59):15–25].
- Evert LS, Galonskij VG, Tepper EA, et al. The outcome of pregnancy and the health status of children born after the use of assisted reproductive technologies. *Siberian scientific medical journal*. 2013;1(28):65–69. (In Russ.). [Эверт Л.С., Галонский В.Г., Теппер Е.А., Волынкина А.И., Тарасова Н.В. Исходы беременности и состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий. *Сибирский медицинский журнал*. 2013;1(28):65–69].
- Lysenko OV, Smirnova IV. Medico-social characteristics of women with IVF attempts and analysis of failed cases. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2010;2(9):97–101. (In Russ.). Лысенко О.В., Смирнова И.В. Медико-социальная характеристика женщин, направленных на эко, и анализ неудачных попыток. *Вестник ВГМУ*. 2010;2(9):97–101].

УДК 614.2

DOI: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-66-72

Структурирование навигационной информации как критерий эффективности визуализации медицинской организации при внедрении бережливого производства

А.А. Курмангулов, Д.Н. Исакова, Н.С. Брынза

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (Тюмень, Россия)

Аннотация

Цель – определить основные виды структурирования информации навигационных систем в медицинских организациях России и установить их соответствие принципам концепции бережливого производства.

Материал и методы. С помощью публикаций, отобранных по базам данных E-library, Medline, Scopus, PubMed и The Cochrane Library, проведен структурный контент-анализ видов структурирования информации навигационных систем. Методы исследования, использованные в процессе исследования: правовой, исторический, контент-анализ, описательно-аналитический.

Результаты. Структурирование навигационной информации может основываться на нумерологическом, архитектурном, курсовом, алфавитном, структурном, функциональном и комбинированном принципах. Оптимальное решение в вопросе выбора принципа организации информации должно приниматься на основании установления степени детализации навигационной системы, анализа архитектурных решений медицинской организации и расчета количества объектов навигации. Повысить эффективность структурирования навигационной информации возможно с помощью цветовых, инфографических и композиционных решений. При совершенствовании навигационных систем медицинских учреждений в рамках внедрения бережливого производства необходимо провести аудит всех имеющихся навигационных элементов на определение типа структурирования навигационной информации.

Заключение. Эффективная визуализация медицинского учреждения – это предоставление четкой и понятной нави-

гационной информации. Одним из наиболее эффективных инструментов систематизации навигационной информации является ее структурирование.

Ключевые слова: навигация, структурирование, бережливые технологии, визуализация.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Курмангулов А.А., Исакова Д.Н., Брынза Н.С. Структурирование навигационной информации как критерий эффективности визуализации медицинской организации при внедрении бережливого производства. *Наука и инновации в медицине*. 2021;6(1):66-72. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-66-72

Сведения об авторах

Курмангулов А.А. – к.м.н., руководитель учебного центра бережливых технологий в здравоохранении, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения. ORCID: 0000-0003-0850-3422
E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

Исакова Д.Н. – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии. ORCID: 0000-0003-0898-043X
E-mail: isakovadn@tyumsmu.ru

Брынза Н.С. – д.м.н., заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения. ORCID: 0000-0001-5985-1780
E-mail: brynzans@tyumsmu.ru

Автор для переписки

Курмангулов Альберт Ахметович

Адрес: Тюменский государственный медицинский университет, ул. Одесская, 54, г. Тюмень, Россия, 625023.
E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

МО – медицинская организация; БП – бережливое производство.

Рукопись получена: 20.10.2020

Рецензия получена: 25.11.2020

Решение о публикации принято: 26.12.2020

Structure of navigation information as a criterion of efficient visualization of a lean hospital

Albert A. Kurmangulov, Dilara N. Isakova, Natalya S. Brynza

Tyumen State Medical University (Tyumen, Russia)

Annotation

Objectives – to determine the main types of structuring information of navigation systems in medical organizations of the Russian Federation and evaluate their compliance with the principles of lean production.

Material and methods. A structural analysis of the types of information presentation in navigation systems was based on the publications selected from the E-library, Medline, Scopus, PubMed and the Cochrane Library databases. The research process included the use of research methods for law, historical, descriptive-analytical methods, content analysis.

Results. The structuring of navigation information can be done according to numerological, architectural, routing, alphabetical, structural, functional and combined principles. The optimal choice

of the principle of organizing information should depend on how detailed the navigation system is, on the analysis of the architectural solutions used for a medical organization and on the calculation of navigation objects. It is possible to increase the efficiency of structuring navigational information using an appropriate color scheme, infographic and compositional solutions. When improving the navigation systems of medical institutions as a part of lean hospital management, it is necessary to audit all available navigation elements to determine the principle of structuring the information.

Conclusion. The effective visualization of a medical institution is the provision of clear and understandable navigational information. One of the most effective methods to systematize the navigation information is its structuring.

Keywords: navigation, structuring, lean technologies, visualization.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Kurmangulov AA, Isakova DN, Brynza NS. Structure of navigation information as a criterion of efficient visualization of a lean hospital. *Science and Innovations in Medicine*. 2021;6(1):66-72. doi: 10.35693/2500-1388-2021-6-1-66-72

Information about authors

Albert A. Kurmangulov – PhD, Head of the Training center for lean technologies in healthcare, Associate professor of the Department of public health and healthcare. ORCID: 0000-0003-0850-3422 E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

Dilara N. Isakova – PhD, Associate professor of the Department of Hospital therapy with courses in endocrinology and clinical pharmacology. ORCID: 0000-0003-0898-043X E-mail: isakovadn@tyumsmu.ru

Natalya S. Brynza – PhD, Head of the Department of Public health and healthcare. ORCID: 0000-0001-5985-1780 E-mail: brynzans@tyumsmu.ru

Corresponding Author

Albert A. Kurmangulov

Address: Tyumen State Medical University, 54 Odesskaya st., Tyumen, Russia, 625023.

E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

Received: 20.10.2020

Revision Received: 25.11.2020

Accepted: 26.12.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Приоритетные национальные проекты в Российской Федерации являются концептуальным инструментом государственного управления, направленным на инновационное развитие в различных социально-экономических сферах [1]. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 Правительством РФ совместно с органами государственной власти субъектов РФ были разработаны и в последующем утверждены двенадцать приоритетных национальных проектов (программ) [2]. Согласно Паспорту национального проекта «Здравоохранение», отличительными чертами новой модели медицинской организации (МО), оказывающей первичную медико-санитарную помощь, должны стать: открытая и вежливая регистратура, уменьшение бумажной документации, упрощение записи на прием к врачу, сокращение времени ожидания пациентом в очереди, комфортные условия для пациента в зонах ожидания и понятная навигация [3, 4]. Регламентированной методологической основой указанных преобразований выступает управленческая концепция бережливого производства (БП), активно внедряемая в систему здравоохранения нашей страны с 2016 года в рамках реализации национального пилотного проекта «Бережливая поликлиника» [5, 6].

Сегодня навигационная система медицинского учреждения считается важнейшей частью системы визуализации и одним из базовых критериев качества пространства объектов здравоохранения [7, 8]. Благодаря навигационным элементам, посетители МО могут ориентироваться среди помещений, правильно определять необходимый маршрут и перемещаться по выбранному пути движения в здании и по прилегающей территории МО без существенных отклонений и потерь времени [9].

Правильно спроектированная и размещенная навигационная система может способствовать решению несколько задач, таких как создание единого образа МО, формирование зоны психологического комфорта, развитие эффективных коммуникаций между персоналом и посетителями и др. [10, 11]. Но главное назначение навигации в контексте концепции БП заключается в передаче человеку информации о правильном местоположении объектов навигации МО, об ориентировании человека в окружающем пространстве, а также об оптимальном маршруте дальнейшего движения. Эффективная навигация с точки зрения информационных решений визуализации медицинского учреждения — это

предоставление четкой и понятной навигационной информации в нужное время в нужном месте и в нужном объеме на всем маршруте следования посетителя МО.

■ ЦЕЛЬ

Определить основные виды структурирования информации навигационных систем в медицинских организациях Российской Федерации и установить их соответствие принципам концепции бережливого производства.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировано 215 публикаций, представленных в базе данных eLibrary, Medline, Scopus, PubMed и The Cochrane Library. Для структурного контент-анализа видов структурирования информации навигационных систем было отобрано 30 публикаций.

На основе очного аудита и фотографирования 97 медицинских организаций, расположенных на территории 12 субъектов РФ (Вологодская, Калининградская, Курганская, Новгородская, Свердловская, Тюменская, Челябинская области, Республика Башкортостан, Красноярский край, город Санкт-Петербург, Ханты-Мансийский автономный округ — Югра и Ямало-Ненецкий автономный округ) был проведен анализ существующих видов структурирования информации навигационных систем в медицинских организациях Российской Федерации.

Методы исследования, использованные в процессе исследования: правовой, статистический, исторический, контент-анализ, описательно-аналитический.

■ ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НАВИГАЦИОННОЙ ИНФОРМАЦИИ

К навигационной информации относят передаваемые в процессе навигации сведения о различных помещениях, зонах и предметах, о местоположении их границ, форме, свойствах, координатах объектов навигации и о взаиморасположении объектов навигации в пространстве [12, 13]. Многие навигационные указатели помимо навигационной информации могут содержать сведения иного характера, например, правила записи на первичный прием или подготовки к исследованию, информацию о противодействии коррупции, данные о сроках и порядке проводимой диспансеризации, сведения о проведении вакцинации. В зависимости от характера предоставляемой информации навигационные элементы разделяются на *простые* (моноуказатели) и

комбинированные (мультиуказатели). Активно внедряемые в последнее время электронные терминалы позволяют хранить большой объем данных и обеспечивают быстрый доступ посетителя к интересующей его информации, в том числе к навигационной информации [14, 15].

Передача навигационной информации в медицинском учреждении должна базироваться на принципах достоверности, точности, актуальности, непрерывности и единообразия [9, 10, 16]. К ключевым факторам, определяющим глубину понимания навигационной информации посетителями МО, относятся *различимость, релевантность и уровень представления информации* [9, 17]. Под различимостью понимают уникальность информации на фоне прочих данных [18]. Релевантность — это отражение степени важности и актуальности информации для человека [19]. В навигационных системах под релевантной информацией понимают данные, необходимые посетителю МО для определения собственного позиционирования и местоположения объекта навигации, а также выстраивания оптимального маршрута до объекта навигации. В этом отношении термин «релевантная информация» по своему семантическому признаку близок к базовому понятию концепции БП — ценности [16]. Уровень представления информации определяется временем, которое человек тратит на ее интерпретацию и понимание [20, 21].

В зависимости от вида передаваемой информации все навигационные элементы могут быть разделены на четыре типа указателей: указатели направления, указатели местоположения, справочные указатели и комбинированные указатели [10].

Указатели направления — навигационные элементы, показывающие направление движения по маршруту к объекту навигации. Наиболее часто указатели направления представлены табличками, стендами и наклейками в форме стрелок [9].

Указатели местоположения — навигационные элементы, показывающие на объект навигации в месте его расположения в пространстве. Данный вид навигационных конструкций чаще всего располагается на дверях кабинетов, в непосредственной близости с дверями или на перегородках между помещениями.

Справочные указатели — навигационные элементы, информирующие о расположении и о взаимоотношении объектов навигации в пространстве. Они размещаются в местах принятия решений (входы в здания, регистратура, лифты и лестничные площадки и т. п.) и в местах ожидания и отдыха (холлы, вестибюли, зоны комфортного пребывания и т. п.) [7].

Принципы информационных решений навигационных систем основываются на определенных требованиях к навигационной информации: смысловой функциональности, рациональности, эргономичности и эстетичности [22, 23]. Рациональные, соответствующие основным принципам философии и ценностям концепции БП информационные решения навигационных систем МО могут существенно повлиять на эффективность навигации посетителей в действующих, возводимых или проектируемых медицинских

учреждениях. Представление информационного материала на навигационных элементах должно быть, с одной стороны, художественно выразительным, а с другой — технически и функционально выстроенным, чтобы правильно организовывать внимание посетителя МО [16, 24].

■ ТИПЫ СТРУКТУРИРОВАНИЯ НАВИГАЦИОННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Бурное развитие медицинских технологий, постоянное расширение номенклатуры медицинских специальностей, внедрение в практику новых методов диагностики и лечения способствуют дальнейшей дифференциации помещений МО по *функциональному* принципу [25, 26, 27]. Сегодня даже небольшое по занимаемой площади медицинское учреждение фактически может являться многопрофильным больничным комплексом с большим количеством оказываемых медицинских услуг по различным направлениям. В любой МО существующая навигационная система должна не только справляться с текущим объемом текстовой информации, но и быть готовой к повышению информационной нагрузки в обозримом будущем.

Удаление нерелевантной и дублирующей информации, выделение полей первичной и вторичной информации, зонирование и группировка данных — универсальные принципы организации информации. Но к одному из наиболее эффективных инструментов систематизации навигационной информации относится ее *структурирование*.

Композиционное структурирование помогает организовать информацию в тех случаях, когда избежать длинного списка объектов навигации невозможно, например, на общих схемах или в справочных указателях [7, 9, 16]. Структурирование навигационной информации может основываться на *нумерологическом, архитектурном, курсовом, алфавитном, структурном, функциональном и комбинированном* принципах. Разберем более подробно каждый из принципов композиционного структурирования информации.

Нумерологический принцип — композиционный строй элементов на основе порядкового номера помещения, в котором расположен объект навигации (**рисунок 1**). В зависимости от расположения первого номера списка относительно верхнего левого края навигационного элемента выделяют возрастающую и убывающую нумерацию помещений [16]. Нумерологический принцип структурирования информации предпочтителен в МО, в которых организована логичная и последовательная нумерация кабинетов, а также имеются указатели номеров у всех помещений.

Архитектурный принцип — композиционный строй элементов на основе пространственной или географической организации объектов навигации горизонтально (блок, крыло) и/или вертикально (этаж, уровень) относительно здания/территории медицинского учреждения (**рисунок 2**). Данный принцип структурирования навигационной информации подходит многоэтажным МО, состоящим из большого количества отдельных зданий, корпусов и блоков. Для лучшего ориентирования



Рисунок 1. Настенный коридорный навигационный стенд с нумерологическим принципом структурирования информации (Удмуртская Республика).

Figure 1. Wall-mounted corridor navigation poster with the numerological principle of information structuring (Udmurt Republic).

в пространстве навигационный элемент с архитектурным принципом структурирования информации следует дополнить общей картой прилегающей территории и/или общей схемой планировки здания [10]. Кроме того, в рамках реализации федерального проекта «Развитие первичной медико-санитарной помощи» перед входами в здание амбулаторно-поликлинических медицинских учреждений следует размещать хорошо визуализированные названия (указатели местоположения), совпадающие с теми, которые отражены на общей схеме навигационного элемента с архитектурным принципом структурирования [7].

Курсовой принцип – композиционный строй элементов на основе направления возможного движение: направо, налево, прямо, вверх, вниз (рисунок 3). Данный тип структурирования информации закреплен в качестве единственно возможного в части региональных стандартов навигации/визуализации в МО [28]. Строгого порядка указаний направлений в нормативно-правовых документах по навигации в МО не существует, но часть исследователей определяет ту или иную оптимальную последовательность указателей направлений. Так, Дж. Фоллис (J. Follis) в книге «Архитектурные знаки и графика» для лучшего восприятия информации предлагает следующую иерархию направлений на навигационных элементах: название направлений, следующих вверх, располагать сверху указателя, затем – направление прямо, после размещаются направление налево, далее – направление направо и в самом низу указателя – направление вниз [29].

Алфавитный принцип – композиционный строй элементов на основе начальной буквы названий объектов навигации (рисунок 4). Ограничивающим фактором активного использования данного принципа организации информации является наличие в системе здравоохранения большого количества названий объектов навигации, состоящих из главных и определяемых слов, например, детская регистратура, лазерная



Рисунок 2. Настенный навигационный стенд в холле первого этажа с архитектурным принципом структурирования информации (Калининградская область).

Figure 2. Wall-mounted navigation poster in the lobby on the ground floor with the architectural principle of structuring information (Kaliningrad Region).

терапия, функциональная диагностика, медицинская статистика [9]. Использование обоих вариантов написания (первым определяемое слово либо первым главное слово) подобных терминов с высокой долей вероятности приведет к путанице при поиске информации посетителем МО.

Структурный принцип – композиционный строй элементов на основе структурной организации МО по отделениям, отделам, центрам и пр. (рисунок 5). Очень близок к данной систематизации **функциональный принцип**, где за основу композиционного строя берется функциональное назначение объектов навигации. Оба принципа структурирования относятся к категориальному делению на основе подобия и связности [16]. Недостатком данных принципов организации информации является сложность понимания для посетителей МО, к какому структурно-функциональному подразделению может относиться тот или иной кабинет.



Рисунок 3. Наружный навигационный стенд на территории медицинской организации с курсовым принципом структурирования информации (Свердловская область).

Figure 3. An external navigation poster with the routing principle of information structuring (Sverdlovsk Region).



Рисунок 4. Настенный коридорный навигационный стенд с алфавитным принципом структурирования информации (Республика Башкортостан).

Figure 4. Wall-mounted corridor navigation poster with the alphabetical principle of structuring information (Republic of Bashkortostan).

Структурный и функциональный принципы систематизации информации не подходят для многопрофильных организаций с большим перечнем направлений деятельности и специалистов [19].

Структурирование элементов на общих схемах и справочных указателях присутствует в 84% МО. Наиболее популярными принципами структурирования объектов навигации являются *нумерологический* (в 62% МО) и *функциональный* (в 12% МО). *Архитектурный* принцип структурирования встречался только в 7% МО, *структурный* принцип – в 6% МО, *курсовой* принцип – в 5% МО, *комбинированный* принцип – в 5% МО, *алфавитный* принцип – в 3% МО.

■ ОСНОВНЫЕ ПРАВИЛА СТРУКТУРИРОВАНИЯ НАВИГАЦИОННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Ни один из представленных принципов структурирования информации не может быть единственным верным для объектов системы здравоохранения. Каждый из принципов имеет свои достоинства и недостатки. Оптимальное решение в вопросе выбора принципа организации информации должно приниматься на основании ряда факторов, таких как степень детализации навигационной системы, архитектурные решения здания МО и количество объектов навигации. В то же время необходимо понимать, что определенная систематизация навигационной информации в МО необходима. Риск совершения ошибки при выборе оптимального принципа структурирования информации нельзя сопоставить с риском возникновения потерь при восприятии информации с навигационных элементов, где нет вообще какого-либо принципа структурирования.

Структурирование информации будет эффективным лишь в том случае, когда количество объектов навигации в одной группе будет ограниченным. В методическом пособии Минздрава России «Эффективная



Рисунок 5. Настенный навигационный стенд на этажной лестничной площадке со структурно-функциональным принципом структурирования информации (Тюменская область).

Figure 5. Wall-mounted navigation poster on the staircase landing with the structural and functional principle of information structuring (Tyumen Region).

система навигации медицинской организации», представленном в рамках новой модели МО, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, рекомендуется использовать не более 5 пунктов (объектов) [7]. В случае многопрофильных и/или сложноорганизованных медицинских учреждений в этом отношении целесообразно на навигационных элементах выделять любыми средствами визуализации поле первичной и вторичной информации.

Первичная информация – это необходимая для посетителя МО информация, которая должна быть предоставлена ему непосредственно в месте принятия решений для планирования дальнейших перемещений [7, 9]. Первичную информацию следует размещать в верхней части указателя, выделять текстовыми (большой кегль шрифта, начертания гарнитуры) или цветовыми решениями. Вторичная информация – дополнительная информация, не являющаяся необходимой в месте принятия решений [28]. Посетитель МО может воспользоваться этой информацией, если она для него полезна, и может проигнорировать, если она ему не нужна.

Важной составляющей эффективного структурирования навигационной информации является визуальное выделение групп объектов навигации с помощью геометрических элементов, линий, цветовых и композиционных решений [16, 30]. Цветовые решения в навигационных системах направлены на выделение отдельных объектов навигации, зонирование, группировку и структурирование объектов навигации, акцентирование и поддержку релевантной текстовой навигации и др. [10, 15, 23].

При совершенствовании существующих навигационных систем МО, в том числе при реализации федерального проекта «Развитие первичной медико-санитарной помощи» в рамках национального проекта «Здравоохранение» рабочей группе МО необходимо провести аудит всех имеющихся внутренних и внешних навигационных элементов. Если в медицинском

учреждении имеется навигационная конструкция (стенд, плакат, табличка, стойка, баннер и пр.) с более 10 объектами навигации без какого-либо структурирования, то данный навигационный элемент можно отнести к неэффективным средствам визуализации. Для решения данной проблемы навигационный элемент необходимо либо исправить, если такое возможно технологически, либо заменить на новую навигационную конструкцию.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целостность навигационной системы позволяет посетителям МО фокусировать внимание на релевантных аспектах задачи ориентирования в пространстве. Принцип непрерывности навигационной информации предполагает цельное, правильное и точное информирование на всем маршруте – от начальной до конечной точки движения посетителя МО. С позиции управленческой концепции БП навигационная система МО должна быть нацелена на полное устранение либо сокращение лишних перемещений посетителей

МО, а также других видов основных и дополнительных потерь БП. Накопленный опыт реализации проектов с внедрением концепции БП в МО позволяет констатировать, что навигационная система может быть эффективным инструментом визуализации. Формирующаяся в настоящий момент нормативно-правовая база в области квалиметрической оценки навигационных систем медицинских учреждений РФ должна обязательно регламентировать использование того или иного вида структурирования навигационной информации в зависимости от особенностей медицинских учреждений, типов навигационных конструкций и количества объектов навигации. Структурирование навигационной информации является эффективным способом полного устранения/минимизации основных и дополнительных потерь системы здравоохранения в концепции БП. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thorikov BA, Pavlova OA. Regional projects in the healthcare system as part of priority national projects. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2019;1.5(28):287-296. (In Russ.). [Тхориков Б.А., Павлова О.А. Региональные проекты в системе здравоохранения в рамках приоритетных национальных проектов. *Вестник современных исследований*. 2019;1.5(28):287-296].
2. Decree of the President of the Russian Federation of May 7, 2018 No. 204 "On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024". (In Russ.). [Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года»]. Available at: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> The link is active on 27/06/2020.
3. Passport of the national project "Healthcare". (In Russ.). [Паспорт национального проекта «Здравоохранение»]. Available at: <http://static.government.ru/media/files/gWYJ4OsAhPOweWajk1prKDEpregEcdul.pdf> The link is active on 06/27/2020.
4. Suslin SA, Vavilov AV, Ginnatulina RI. Patient-focused medical care techniques in a hospital. *Science and Innovations in Medicine*. 2019;4(2):48-52. (In Russ.). [Суслин С.А., Вавилов А.В., Гиннатулина Р.И. Пациентоориентированные технологии организации медицинской помощи в стационаре. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(2):48-52]. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-48-52
5. Mazunina SD, Petrov SB. The system of studying the value component for patients (visitors) when contacting the registry, at the appointment of a general practitioner, at the appointment of a pediatrician in medical organizations that provide primary health care. *Byulleten' FIPS*. 2020;1. (In Russ.). [Мазунина С.Д., Петров С.Б. Система изучения ценностного компонента для пациентов (посетителей) при обращении в регистратуру, на приеме врача-терапевта, на приеме врача-педиатра в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. *Бюллетень ФИПС*. 2020;1].
6. Kurmangulov AA, Reshetnikova YuS, Frolova OI, Brynza NS. Features of the implementation of the lean manufacturing method 5S in the healthcare system of the Russian Federation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(2):140-149. (In Russ.). [Курмангулов А.А., Решетникова Ю.С., Фролова О.И., Брынза Н.С. Особенности внедрения метода 5S бережливого производства в систему здравоохранения Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019;26(2):140-149]. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-2-140-149
7. An effective navigation system in a medical organization: a toolkit. Ministry of Health of the Russian Federation, Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. Approved by T.V. Yakovleva, agreed by O.M. Drapkina. M., 2019. (In Russ.). [Эффективная система навигации в медицинской организации: методическое пособие. Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. Утверждено Т.В. Яковлевой, согласовано О.М. Драпкиной. М., 2019].
8. Vergazova E, Belugina Z. Criteria of thriftiness will be fixed in the provision on primary medical care. What will change and how to prepare. *Zdravookhranenie*. 2019;11:74-89. (In Russ.). [Вергазова Э., Белугина З. Критерии бережливости закрепят в положении о первичной медпомощи. Что изменится и как подготовиться. *Здравоохранение*. 2019;11:74-89].
9. Berger KM. Guiding signs. Design of graphic navigation systems. M.: RIP-holding; 2005. (In Russ.). [Бергер К.М. Путеводные знаки. *Дизайн графических систем навигации*. М.: РИП-холдинг; 2005].
10. Kurmangulov AA, Brynza NS, Reshetnikova YuS, Knyazheva NN. The navigation system as a criterion for assessing the quality of the space of a medical organization providing primary health care. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(1):206-213. (In Russ.). [Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С., Княжева Н.Н. Навигационная система как критерий оценки качества пространства медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(1):206-213].
11. Tanikawa T, Ohba H, Yagahara A. Patient accessibility to hospitals in winter road conditions: GIS-based analysis using car navigation probe data. *Ogasawara Studies in health technology and informatics*. 2017;245:1383. doi: 10.1007/978-3-319-14711-6_6
12. Ginnatulina RI. International approaches to managing the quality of care (literature review). *Science and Innovations in Medicine*. 2019;4(4):38-43. (In Russ.). [Гиннатулина Р.И. Международные подходы к управлению качеством медицинской помощи (обзор литературы). *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(4):38-43]. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-4-38-43
13. Norseev SA, Burov DA, Tyutyugin DYU. On the issue of integrating navigation information in a two-channel hybrid navigation system. *Izvestiya Tula State University*. 2020;2:3-10. (In Russ.). [Норсеев С.А., Буров Д.А., Тютюгин Д.Ю. К вопросу о комплексировании навигационной информации в двухканальной гибридной навигационной системе. *Известия Тульского государственного университета*. 2020;2:3-10].
14. Chung CO, He Y, Jung HK. Augmented reality navigation system on Android. *International Journal of Electrical & Computer Engineering* (2088-8708). 2016;6(1):406-412.
15. Yin Z, Wu C, Yang Z, Liu Y. Peer-to-Peer Indoor Navigation Using Smartphones. *IEEE Journal on Selected Areas in Communications*. 2017;35(5):1141-1153. doi: 10.1109/jsac.2017.2680844

16. Lidwell W, Holden C, Butler DJ. Universal Design Principles. SPb.: Peter; 2014. (In Russ.). [Лидвелл У., Холден К., Батлер Д.Ж. *Универсальные принципы дизайна*. Пер. с англ. А. Мороза. СПб.: Питер; 2014].
17. Ravshanov DCh. Characteristics of printing fonts. *Tochnaya nauka*. 2019;49:19-24. (In Russ.). [Равшанов Д.Ч. Характеристики полиграфических шрифтов. *Точная наука*. 2019;49:19-24].
18. Averchenko EV. The introduction of typography in the programs of art schools. *Science and education: a new time*. 2017;2(3):136-139. (In Russ.). [Аверченко Е.В. Внедрение сведений о типографике в программы художественных школ. *Наука и образование: новое время*. 2017;2(3):136-139].
19. Van Orijinen M, Santos C. On the concept of relevance in legal information retrieval. *Artificial Intelligence and Law*. 2017;25(1):65-87. doi: 10.1007/s10506-017-9195-8
20. Kulik OV. The principle of value relevance in lawmaking. *Yuridicheskaya tekhnika*. 2020;14:456-458. (In Russ.). [Кулик О.В. Принцип ценностной релевантности в правотворчестве. *Юридическая техника*. 2020;14:456-458].
21. Trokhova AV. Cognitive perception of certain groups of text headsets. *Sinergiya nauk*. 2019;41:567-574. (In Russ.). [Трохова А.В. Когнитивное восприятие отдельных групп текстовых гарнитур. *Синергия наук*. 2019;41:567-574].
22. Kucherenko MS. The main aspects in the design of plane visual aids (posters). *Dizain i arkhitektura: sintez teorii i praktiki*. 2018:184-187. (In Russ.). [Кучеренко М.С. Основные аспекты в проектировании плоскостных наглядных пособий (плакатов). *Дизайн и архитектура: синтез теории и практики*. 2018:184-187].
23. Soares M, Rebelo F. *Ergonomics in Design*. Boca Raton: CRC Press; 2017.
24. Murashkin IS, Reshetova MV. Aesthetics of fonts in modern typography. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta kul'tury i iskusstv*. 2016;4(72):108-115. (In Russ.). [Мурашкин И.С., Решетова М.В. Эстетика шрифтов в современной типографике. *Вестник Московского государственного университета культуры и искусств*. 2016;4(72):108-115].
25. Vasquez Abanto HE, Vasquez Abanto AE, Arellano VS. Technologization and standardization in healthcare. *Healthcare Standardization Problems*. 2015;11-12:19-23. (In Russ.). [Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э., Арельяно В.С. Технологизация и стандартизация в здравоохранении. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2015;11-12:19-23].
26. Saveliev VN, Polyanskikh YuV, Nabiullin IR, Kaimova KA. Healthcare development in Russia after the 1991 reform. *Avicenna*. 2018;15:24-25. (In Russ.). [Савельев В.Н., Полянских Ю.В., Набиуллин И.Р., Каимова К.А. Развитие здравоохранения в России после реформы 1991 года. *Авиценна*. 2018;15:24-25].
27. Kurmangulov AA, Vakhromeeva KA, Dorodneva EF. Possibilities of non-drug effects on the intestinal microbiota in the metabolic syndrome. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;2:26. (In Russ.). [Курмангулов А.А., Вахромеева К.А., Дороднева Е.Ф. Возможности немедикаментозного влияния на микробиоту кишечника при метаболическом синдроме. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;2:26].
28. Order of the Ministry of Health of the Murmansk Region dated August 23, 2019 No. 469 "On approval of the Methodological Recommendations on the formation of a navigation system in medical organizations subordinate to the Ministry of Health of the Murmansk Region". (In Russ.). [Приказ Министерства здравоохранения Мурманской области от 23 августа 2019 г. № 469 «Об утверждении Методических рекомендаций по формированию системы навигации в медицинских организациях, подведомственных Министерству здравоохранения Мурманской области»]. Available at: https://minzdrav.gov-murman.com/documents/npa/2019/pr469_23082019.pdf The link is active on 27/06/2020.
29. Simlinger P. Standards and literature on wayshowing. *Information Design Journal*. 2016;22(2):187-197.
30. Guidelines for corporate identity in the framework of the Lean Polyclinic project of the Ministry of Health of the Kaliningrad Region. 2017. (In Russ.). [Руководство по фирменному стилю оформления в рамках реализации проекта «Бережливая поликлиника» Министерства здравоохранения Калининградской области. 2017]. Available on: <https://www.infomed39.ru/upload/iblock/69a/69ac1d4f6da935d74a73394daf4ab496.pdf> The link is active on 27/06/2020.