



Непрерывное медицинское образование и наука

Научно-методический
рецензируемый
журнал

Том 19, № 2/2024

ISSN 2412-5741



Непрерывное медицинское образование и наука

12+

Научно-методический рецензируемый журнал

Том 19, № 2/2024

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

«Непрерывное
медицинское образование
и наука» —
научно-методический
рецензируемый журнал

Основан в 2003 году

Периодичность: 4 раза в год

Учредитель и издатель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Южно-Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(адрес: 454092, г. Челябинск,
ул. Воровского, 64)

Журнал зарегистрирован в Управлении
Федеральной службы по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
по Челябинской области
(свидетельство ПИ № ТУ74-01274
от 18 августа 2016 года)

Тираж 100 экз.

Адрес редакции:

454092, г. Челябинск,
ул. Воровского, 64, каб. 216
Тел. +7 351 232-73-71
e-mail: pgmedes@chelsma.ru
www.chelsma.ru

Любое использование материалов,
опубликованных в журнале,
без ссылки на издание запрещено

Оригинал-макет, дизайн:
А. В. Черников

Распространяется бесплатно

ISSN 2412-5741

Главный редактор

Алексей Анатольевич Фокин (Челябинск)

Заместитель главного редактора

Марина Геннадьевна Москвичева (Челябинск)

Ответственный секретарь

Инесса Валерьевна Девальд (Челябинск)

Научный редактор

Елена Александровна Григоричева (Челябинск)

Редакционный совет

Волчегорский Илья Анатольевич (Челябинск)
Мирошниченко Александр Геннадьевич (Москва)
Осиков Михаил Владимирович (Челябинск)
Телешева Лариса Федоровна (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:

Антонов Владимир Николаевич (Челябинск)
Ануфриева Светлана Сергеевна (Челябинск)
Брынза Наталья Семеновна (Тюмень)
Важенин Андрей Владимирович (Челябинск)
Долгушина Анастасия Ильинична (Челябинск)
Долгушина Валентина Федоровна (Челябинск)
Доможирова Алла Сергеевна (Москва)
Игнатова Галина Львовна (Челябинск)
Казачкова Элла Алексеевна (Челябинск)
Карпенко Андрей Анатольевич (Новосибирск)
Ладейщиков Вячеслав Михайлович (Пермь)
Наркевич Артём Николаевич (Омск)
Ростовцев Дмитрий Михайлович (Челябинск)
Самарцев Владимир Аркадьевич (Пермь)
Сергийко Сергей Владимирович (Челябинск)
Синеглазова Альбина Владимировна (Казань)
Сюндюкова Елена Геннадьевна (Челябинск)
Шарафутдинова Назира Хамзиновна (Уфа)
Щеглов Эрнест Анатольевич (Петрозаводск)

Правила оформления статей для публикации в журнале утверждаются и изменяются редакционной коллегией в соответствии с требованиями ВАК для периодики, включенной в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий.

С полным текстом правил вы можете ознакомиться на сайте журнала **cmedas.elpub.ru/jour**
Технические требования и советы авторам по подготовке материалов для отправки в редакцию вы найдете на стр. 44 этого номера.

Статьи и сопроводительные материалы высылаются на электронную почту ответственного секретаря журнала **eaigrigorieva@gmail.com**.

Номер подписан в печать по графику 05.07.2024. Дата выхода 05.07.2024.

Отпечатан в типографии ИП Шарифулин Р. Г. (454080, г. Челябинск, ул. Энтузиастов, 25а).

Акушерство и гинекология	Obstetrics and gynecology
Оценка эффективности клинико-генетической модели прогноза преэклампсии Рябикина М. Г., Сюндыкова Е. Г., Чулков В. С., Медведев Б. И., Узлова Т. В., Динер Н. М., Котлярова Е. Ю., Филиппова Н. А., Владыка К. В., Пищальникова Л. П.	Evaluation of the effectiveness of the clinical and genetic model of preeclampsia prognosis Ryabikina M. G., Syundyukova E. G., Chulkov V. S., Medvedev B. I., Uzlova T. V., Diner N. M., Kotlyarova E. Y., Filippova N. A., Vladika K. V., Pishchalnikova L. P.
3	
Внутренние болезни	Internal medicine
Клинико-лабораторные маркеры эффективности метотрексата при ревматоидном артрите Ходус Е. А., Девальд И. В., Мысливцова К. Ю., Игнатова Г. Л.	Clinical and laboratory markers of methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis Khodus E. A., Devald I. V., Myslivtsova K. Yu., Ignatova G. L.
10	
Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения	Public health, organization and sociology of health care
Результаты анализа стоматологической заболеваемости детского населения г. Челябинска Москвичева М. Г., Филимонова О. И., Лыскова Ю. А.	Results of analysis of dental mortality in the children population of Chelyabinsk Moskvicheva M. G., Philimonova O. I., Lyskova Yu. A.
18	
Онкология, лучевая терапия	Oncology, radiation therapy
Оценка личностных характеристик, качества жизни и картины мира у пациентов с злокачественными новообразованиями предстательной железы после хирургического варианта лечения Рзаева К. Э., Усевич У. А., Жилова А. А., Важенин А. В., Кузнецова А. И., МIRONCHENKO М. Н., Циринг Д. А., Пономарёва И. В., Пахомова Я. Н.	Assessment of personal characteristics, quality of life and worldview in patients with malignant neoplasms of the prostate gland after surgical treatment Rzaeva K. E., Usevich U. A., Zhilova A. A., Vazhenin A. V., Kuznetsova A. I., Mironchenko M. N., Tsiring D. A., Ponomareva I. V., Pakhomova Ya. N.
24	
Хирургия	Surgery
Современные концепции профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени (по материалам консенсусной конференции BAVENO VII, октябрь 2021 г.) Гарбузенко Д. В.	Contemporary concepts of prevention and treatment of gastroesophageal variceal bleeding in liver cirrhosis patients (based on the BAVENO VII consensus conference materials, October 2021) Garbuzenko D. V.
32	
Подготовка кадров	Personnel training
Особенности преподавания вариативной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» на стоматологическом факультете на кафедре патофизиологии Бойко М. С., Воргова Л. В., Ильиных М. А., Осиков М. В.	Features of teaching the variable discipline «Pathogenetic bases of dental diseases» at the faculty of dentistry at the department of pathophysiology Boyko M. S., Vorgova L. V., Illykh M. A., Osikov M. V.
39	
Справочный раздел	Reference section
В помощь авторам статей	Help to the paper authors
44	

УДК:618.3-008.6-06:616.12-008.331.1:575.08

Оценка эффективности клинико-генетической модели прогноза преэклампсии**М. Г. Рябикина², Е. Г. Сундюкова^{1,2}, В. С. Чулков³, Б. И. Медведев^{1,2}, Т. В. Узлова^{1,2},
Н. М. Динер², Е. Ю. Котлярова², Н. А. Филиппова^{1,2}, К. В. Владыка², Л. П. Пищальникова²**¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия² Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия**Evaluation of the effectiveness of the clinical and genetic model of preeclampsia prognosis****M. G. Ryabikina², E. G. Syundyukova^{1,2}, V. S. Chulkov¹, B. I. Medvedev^{1,2}, T. V. Uzlova^{1,2},
N. M. Diner², E. Y. Kotlyarova², N. A. Filippova^{1,2}, K. V. Vladika², L. P. Pishchalnikova²**¹ South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia² Clinic of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia³ Yaroslav the Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Аннотация. Цель исследования: оценить эффективности клинико-генетической модели прогноза развития преэклампсии. **Материалы и методы.** Проведено исследование случай-контроль (метод сплошной слепой выборки) среди беременных женщин, которые были родоразрешены в акушерском стационаре Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск (объем выборки 100 человек). Изучены семейный и личный анамнез женщин, особенности течения беременности и исходы родов. Проанализированы анамнестические факторы риска преэклампсии, результаты скрининга на сроке 11-13,6 недель, мероприятия по профилактике развития преэклампсии, произведено молекулярно-генетическое исследование. Полученные данные внесены в разработанную нами программу ЭВМ для расчета индивидуальных рисков развития преэклампсии. **Результаты и выводы.** На сегодняшний день поиск чувствительных и специфических биомаркеров, предсказывающих развитие преэклампсии, является крайне важным для выявления группы высокого риска данной патологии. Высокая чувствительность (86,7%), но достаточно низкая специфичность (50,9%) выявлена при прогнозе анамнестической модели развития преэклампсии (умеренной/тяжелой), однако при использовании клинико-генетической модели прогноза отмечена ее более высокая чувствительность (96,6%) и специфичность (70%). При клинико-генетической модели прогноза тяжелой преэклампсии у пациенток без анамнеза чувствительность составила 75%, при этом специфичность модели достигла 100%. Перспективным является использование доступных клинико-генетических моделей прогноза развития преэклампсии, а полученные данные имеют решающее значение для профилактики преэклампсии и связанных с ней осложнений.

Ключевые слова: преэклампсия; модель прогноза; генетические полиморфизмы.

Abstract. The purpose of the study: to evaluate the effectiveness of a clinical and genetic model for predicting the development of preeclampsia. **Materials and methods.** A case-control study (continuous blind sampling method) was conducted among pregnant women who were delivered in the obstetric hospital of the Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation in Chelyabinsk (sample size 100 people). The family and personal anamnesis of women, the peculiarities of the course of pregnancy and the outcomes of childbirth were studied. Anamnestic risk factors for preeclampsia, screening results at 11-13,6 weeks, measures to prevent the development of preeclampsia, and a molecular genetic study was performed. The data obtained were included in the computer program developed by us to calculate the individual risks of developing preeclampsia. **Results and conclusions.** To date, the search for sensitive and specific biomarkers predicting the development of preeclampsia is extremely important for identifying a high-risk group for this pathology. High sensitivity (86.7%), but rather low specificity (50.9%) was revealed when predicting the anamnestic model of preeclampsia (moderate/severe), however, when using the clinical and genetic prognosis model, its higher sensitivity (96.6%) and specificity (70%) were noted. In the clinical and genetic model of the prognosis of severe preeclampsia in patients without a history, the sensitivity was 75%, while the specificity of the model reached 100%. The use of available clinical and genetic models for predicting the development of preeclampsia is promising, and the data obtained are crucial for the prevention of preeclampsia and related complications.

Keywords: preeclampsia; pronosis model; genetic polymorphisms.

Введение. Преэклампсия остается основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Данное заболевание осложняет около 3 - 8% беременностей [1, 2]. Причины преэ-

клампсии до настоящего времени остаются неясными, однако современные исследования свидетельствуют о значимой роли материнской генетики (гены, ассоциированные с системным воспалительным ответом, эндотелиальной функцией, ангиогенезом и тромбофилическими нарушениями) и эпигенетических факторов в развитии преэклампсии [3, 4, 5, 6, 7]. При этом небольшие размеры выборки, генетическая гетерогенность разных популяций, многообразные факторы внешней среды не позволяют выделить однородные генетические ассоциации, определяемые как высокоэффективные биомаркеры преэклампсии [4]. Доступность специфических и чувствительных предикторов имеет важное значение для профилактики преэклампсии и ее осложнений, влияющих на здоровье и жизнь женщины и потомство, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: является оценка эффективности клинико-генетической модели прогноза развития преэклампсии.

Материалы и методы. Проведено исследование случай-контроль (метод сплошной слепой выборки) среди беременных женщин, которые были родоразрешены в акушерском стационаре Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск (объем выборки 100 человек). Критерии включения: диспансерное наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: срок беременности менее 22 недель, наличие онкологических заболеваний, туберкулеза, тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации, ментальных расстройств и психических заболеваний, алкоголизма, наркомании. Дополнительно с целью исключения ложноположительных результатов прогноза преэклампсии из исследования выведены женщины, течение беременности которых не осложнилось развитием преэклампсии на фоне использования методов профилактики данного осложнения. План исследования соответствует законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Исследование одобрено Этической комиссией ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 17.01.2020). В исследовании приняли участие 100 женщин: группа 1 (контрольная) – 55 беременных без преэклампсии (профилактику преэклампсии не получали), группа 2 – 24 пациентки с умеренной и 21 – с тяжелой преэклампсией. Изучены семейный и личный анамнез женщин, особенности течения беременности и исходы родов. Проанализированы анамнестические факторы риска преэклампсии (регламентированные клиническими рекомендациями [8] и шкала прогноза Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г. [9]), результаты скрининга на сроке 11-13,6 недель, мероприятия по профилактике развития преэклампсии. Диагноз, классификации нозологий акушерской патологии устанавливались согласно действующим клиническим рекомендациям (https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend).

Молекулярно-генетическое исследование выполнено с использованием реагентов компании «ДНК-Технология» (Россия) на амплификаторе детектирующим ДТпрайм («ДНК-технология», Россия), определены полиморфизмы генов rs1800790 (FGB (-455) G>A, фибриноген), rs5918 (ITGB3 1565 T>C, интегрин бета-3), rs1799889 (PAI-1 (-675) 5G>4G, SERPINE1, ингибитор активатора плазминогена-1), rs2010963 (VEGFA (-634) G>C, сосудистый эндотелиальный фактор роста A), rs4762 (AGT 521 C>T, ангиотензиноген), rs1403543 (AGTR2 1675 G>A, рецептор 2 го типа к ангиотензину II), rs1799983 (NOS3 894 G>T, эндотелиальная NO-синтаза). Распределение полиморфизмов оценивалось по закону Харди-Вайнберга. Для предикции преэклампсии использованы разработанные нами клинико-генетические модели, на которые получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024616101 [10].

Статистические методы исследования выполнены с помощью лицензионного статистического пакета программ SPSS Statistica for Windows 17.0. Категориальные переменные представлены в виде частот (%), непрерывные переменные – в виде медианы и межквартильного размаха [(Me (Q1 – Q3)]. Межгрупповые различия оценивали с помощью критериев Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса, хи-квадрата Пирсона. Значение $p < 0,05$ принималось статистически значимым.

Результаты. При анализе анамнестических рисков преэклампсии, регламентированных актуальными клиническими рекомендациями [8], оказалось, что ранняя или тяжелая преэклампсия в анамнезе была у 3 (5,5%) беременных 1-ой группы, 2 (8,3%) – 2-ой и 3 (14,3%) – 3-ей, что стало основанием для отнесения этих пациенток к группе высокого риска развития преэклампсии во время настоящей беременности.

Дополнительно использована шкала прогноза Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г.) [9]. Наиболее значимыми предикторами преэклампсии оказались хроническая артериальная гипертензия и многоплодие (таблица 1). Правильное прогнозирование преэклампсии было осуществлено в 28 (62,2%) случаях (66,7% при тяжелой преэклампсии), ложноположительный прогноз в группе контроля дан в 17 (30,9%) случаях.

Всем беременным, принявшие участие в исследовании, проведен пренатальный скрининг на сроке 11-13,6 недель с расчетом риска преэклампсии на основании программного продукта «Astraia», разработанного Fetal Medicine Foundation (таблица 2).

Таким образом, результаты скрининга риска преэклампсии на сроке 11-13,6 недель с использованием программы «Astraia» были правильными только в 55,6% случаев и оказались менее эффективными в сравнении с анамнестической шкалой прогноза Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г.) [9].

Распространенность профилактических мероприятий с применением ацетилсалициловой кислоты с 12-16 недель у пациенток с преэклампсией была неа-

Таблица 1

Факторы риска развития преэклампсии (NICE, 2019 г.) обследованных беременных, n (%)

	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 24)	3 группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
Факторы высокого риска				
Преэклампсия в анамнезе	4 (7,3)	4 (16,7)	3 (14,3)	p = 0,41
Хроническая болезнь почек	10 (18,2)	5 (20,8)	1 (4,8)	p = 0,28
Аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС)	2 (3,6)	3 (12,5)	1 (4,8)	p = 0,31
Сахарный диабет	0	0	1 (4,8)	p = 0,15
Хроническая артериальная гипертензия	6 (10,9)	9 (37,5) p ₁₋₂ = 0,005	10 (47,6) p ₁₋₃ < 0,001	p = 0,001
Факторы умеренного риска				
Первобеременная	14 (25,5)	8 (33,3)	9 (42,9)	p = 0,08
Возраст 40 лет и более	2 (3,6)	2 (8,3)	2 (9,5)	p = 0,54
Перерыв между беременностями 10 лет и более	5 (9,1)	3 (12,5)	3 (14,3)	p = 0,78
Многоплодная беременность	0	0	3 (14,3) p ₁₋₃ = 0,004 p ₂₋₃ = 0,058	p = 0,003
Индекс массы тела 35 кг/м ² и более	2 (3,6)	3 (12,5)	3 (14,3) p ₁₋₃ = 0,096	p = 0,20
Риски преэклампсии	17 (30,9)	14 (58,3) p ₁₋₂ = 0,022	14 (66,7) p ₁₋₃ = 0,004	p = 0,003
		28 (62,2%)		

декватно низкой (таблица 3). Обращает внимание, что у пациенток с умеренной преэклампсией сроки начала приема аспирина оказались достоверно меньше, а частота использования препарата выше, чем при тяжелой преэклампсии.

Для апробации разработанных нами моделей прогноза преэклампсии [10] программный продукт был использован у беременных, принявших участие в исследовании. Для анализа применялись ряд параметров, содержащих анамнестические данные, результаты САД и ДАД при первичном осмотре на сроке до 12 недель гестации.

При использовании анамнестической модели про-

гноза развития преэклампсии (умеренной/тяжелой) отмечена ее высокая чувствительность (86,7%), но достаточно низкая ее специфичность (50,9%).

Следующим этапом для улучшения качества прогноза преэклампсии дополнительно были использованы данные молекулярно-генетические характеристики пациенток, принявших участие в исследовании (таблица 5).

При использовании клинико-генетической модели прогноза развития преэклампсии (умеренной/тяжелой) отмечена ее высокая чувствительность до 96,6% и со специфичностью до 70%.

Дополнительно предложена модель прогноза тяже-

Таблица 2

Результаты расчета риска преэклампсии «Astraia» на сроке 11-13,6 недель у обследованных беременных, n (%)

Показатель	1-я группа (n = 55)	2-я группа (n = 24)	3-я группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
Группа высокого риска преэклампсии (1 : 100 и более)	14 (25,5)	13 (54,2) p ₁₋₂ = 0,014	12 (57,1) p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,84	p = 0,009
		25 (55,6)		
Ложноположительный прогноз преэклампсии	14 (25,5)	-	-	
Ложноотрицательный прогноз преэклампсии	-	11 (45,8)	9 (42,9)	p = 0,84
		20 (44,4)		

Таблица 3

Использование ацетилсалициловой кислоты в группах обследованных беременных, n (%)

	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 24)	3 группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
Прием аспирина во время беременности	5 (9,1)	16 (66,7) $p_{1-2} < 0,001$	12 (57,1) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
Начало приема аспирина с 12-16 неделю	0	12 (50) $p_{1-2} < 0,001$	4 (19) $p_{1-3} = 0,0009$ $p_{2-3} = 0,032$	$p < 0,001$
Срок начала приема аспирина	26,5 (21,5 – 29,5)	12 (12 – 17) $p_{1-2} < 0,001$	20 (16 – 22) $p_{1-3} = 0,023$ $p_{2-3} < 0,001$	$p < 0,001$

лой преэклампсии для женщин без анамнеза по преэклампсии, результаты апробации которой представлены в таблице 6.

Чувствительность клинико-генетической модели прогноза тяжелой преэклампсии у пациенток без анамнеза по данной патологии составила 75%, при этом специфичность модели достигла 100%. Следует отметить, что модель позволила выделить дополнительно 61,5% пациенток с умеренной преэклампсией.

Обсуждение. На сегодняшний день одним из предпочтительных направлений в акушерстве является поиск эффективных ранних предикторов преэклампсии для своевременного назначения превентивных мероприятий с целью снижения частоты ее развития, смещения сроков манифестации или степени тяжести патологии. Однако анамнестические прогностические

тесты преэклампсии не всегда успешны, а современные эффективные биомаркеры часто являются технически и финансово малодоступными для использования в клинической практике [3, 5, 7, 11]. Перспективными для прогнозирования преэклампсии остаются модели, сочетающие несколько показателей, в том числе индекс массы тела, среднее артериальное давление, пульсационный индекс в маточных сосудах, плацентарный фактор роста (PIGF), плацентарный белок 13 (PP13), эндотелин-1, экстраклеточные микровезикулы эндотелиального происхождения CD-144, коэффициент адекватности продукции эритропоэтина и другие [3, 5, 7, 11, 12].

Современные исследования подтверждают участие целого ряда генов предрасположенности в развитии преэклампсии: гены эндотелиальной NO-синтазы

Таблица 4

Результаты прогноза с использованием анамнестической прогностической модели преэклампсии, n (%), Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 24)	3 группа (n = 21)	Критерий Крускала-Уоллеса
САД 120 мм рт.ст. и более при первичном посещении	28 (50,9)	18 (75) $p_{1-2} = 0,047$	15 (71,4)	$p = 0,073$
ДАД 80 мм рт.ст. и более при первичном посещении	21 (38,2)	19 (79,2) $p_{1-2} < 0,001$	15 (71,4) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
Срочные роды в анамнезе	32 (58,2)	11 (45,8)	6 (28,6) $p_{1-3} = 0,021$	$p = 0,07$
Преэклампсия в анамнезе	4 (7,3)	4 (16,7)	3 (14,3)	$p = 0,6$
Служащая	29 (52,7)	11 (45,8)	12 (57,1)	$p = 0,74$
Результаты логистического уравнения	-0,1 (-0,4-3,1)	3,1 (1,6-4,4) $p_{1-2} = 0,012$	3,1 (1,6-4,4) $p_{1-3} = 0,009$ $p_{2-3} = 0,89$	$p = 0,006$
Риски преэклампсии	27 (49,1)	20 (83,3) $p_{1-2} = 0,004$	19 (90,5) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
		39 (86,7)		

Таблица 5

Результаты прогноза с использованием клинико-генетической прогностической модели преэклампсии, n (%), Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 13)	3 группа (n = 16)	Критерий Крускала-Уоллеса
САД 120 мм рт.ст. и более при первичном посещении	10 (50)	9 (69,2) $p_{1-2} = 0,089$	10 (62,6)	$p = 0,235$
ДАД 80 мм рт.ст. и более при первичном посещении	9 (45)	10 (76,9) $p_{1-2} = 0,020$	11 (68,8)	$p = 0,06$
Срочные роды в анамнезе	12 (60)	4 (30,8)	5 (31,3)	$p = 0,23$
Преэклампсия в анамнезе	3 (15)	2 (15,4)	3 (18,8)	$p = 0,96$
Служащая	9 (45)	8 (61,5)	9 (56,3)	$p = 0,76$
AGTR2 G1675A (rs1403543), генотип AA	1 (5)	4 (30,8) $p_{1-2} = 0,046$	4 (25) $p_{1-3} = 0,089$	$p = 0,13$
AGT C521T (rs4762), генотип TT	4 (20)	0	0 $p_{1-3} = 0,061$	$p = 0,045$
ITGB3 T1565C (rs5918) аллель C	4 (20)	4 (30,8)	5 (31,3)	$p = 0,7$
PAI-1 5G(-675)4G (rs1799889) аллель 4G	10 (50)	11 (84,6) $p_{1-2} = 0,046$	13 (81,3) $p_{1-3} = 0,055$	0,052
Результаты логистического уравнения	-1,6 (-2,1-8,9)	8,3 (4,3 – 10,2) $p_{1-2} = 0,014$	6,7 (3,1 – 11,7) $p_{1-3} = 0,022$ $p_{2-3} = 0,98$	$p = 0,019$
Риски преэклампсии	6 (30)	13 (100) $p_{1-2} < 0,001$	15 (93,8) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
		28 (96,6)		

(eNOS), белков ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, протромбина (FII-20210GA), V фактора (FVL-1691GA), фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1), ген фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ген лептина [4, 7, 13, 14]. Указанные гены ассоциированы с рядом соматических заболеваний, в том числе метаболическим синдромом, которые являются доказанными факторами риска преэклампсии [13].

Нами предложены анамнестическая и клинико-генетические модели прогноза преэклампсии. При первом визите беременной в первом триместре рекомендовано использование анамнестической прогностической модели, которая с высокой чувствительностью (86,7%) позволяет выделить группу риска развития преэклампсии. Для повышения качества прогноза в выделенной группе риска необходимо проведение молекулярно-генетического исследования в объеме AGT C521T (rs4762), AGTR2 G1675A (rs1403543), NOS3 G894T (rs1799983), ITGB3 T1565C (rs5918), FGB G(-455)A (rs1800790), PAI-1 5G(-675)4G (rs1799889), VEGFA C(-634)G (rs2010963). Продуктивность предложенной модели может достигать 96,6% и превосходит результаты, полученные при исследовании прогностических моделей Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г.) и регламентированных актуальными клиническими рекомендациями [8]. Осо-

бенностью предложенной модели является выделение клинико-генетических характеристик беременных, в анамнезе которых не было преэклампсии: чувствительность данной шкалы составила 75%, при этом специфичность достигла 100%.

К современным методам профилактики преэклампсии в группе высокого риска относится применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг/сут с 12-16 недель и препаратов кальция в непрерывном режиме с этапа прегравидарной подготовки и до завершения грудного вскармливания [1, 5, 8]. По результатам настоящего исследования следует отметить неадекватное использование регламентированных профилактических мероприятий у пациенток с преэклампсией. Обращает внимание, что у женщин с умеренной преэклампсией сроки начала приема ацетилсалициловой кислоты оказались достоверно меньше, а частота использования препарата выше, чем при тяжелой преэклампсии, что, безусловно, благоприятно повлияло на исходы беременности у этих беременных.

Заключение. Использование предложенных программных продуктов расчета индивидуальных рисков преэклампсии позволит своевременно выделить женщин группы высокого риска и обеспечить проведение адекватных профилактических мероприятий для улучшения материнских и перинатальных исходов беременности.

Таблица 6

Результаты прогноза с использованием клинико-генетической прогностической модели тяжелой преэклампсии для женщин без анамнеза по преэклампсии, n (%), Me (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n = 20)	2 группа (n = 13)	3 группа (n = 16)	Критерий Крускала-Уоллеса
Тромбоз до 55 лет	0	3 (23,1) $p_{1-2} = 0,026$	1 (6,3) $p_{1-3} = 0,089$	$p = 0,06$
Срочные роды анамнез	12 (60)	4 (30,8)	5 (31,3) $p_{1-3} = 0,090$	$p = 0,14$
VEGFA C(-634)G (rs2010963), генотип GG	1 (5)	3 (23,1)	7 (43,8) $p_{1-3} = 0,006$	$p = 0,023$
AGT C521T (rs4762), генотип TT	4 (20)	0 $p_{1-2} = 0,090$	0 $p_{1-3} = 0,061$	$p = 0,045$
NOS3 G894T (rs1799983), генотип TT	2 (10)	1 (7,7)	9 (56,3) $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,007$	$p = 0,002$
FGB G(-455)A (rs1800790), Аллель А	11 (55)	4 (30,8)	6 (37,5)	$p = 0,35$
PAI-1 5G(-675)4G (rs1799889), Аллель 4G	10 (50)	11 (84,6) $p_{1-2} = 0,046$	13 (81,3) $p_{1-3} = 0,055$	$p = 0,053$
Результаты логистического уравнения	-4,7 (-5,7--3,2)	0,1 (-2,0,9) $p_{1-2} < 0,001$	0,5 (-1,3-1,9) $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} = 0,11$	$p < 0,001$
Риски тяжелой преэклампсии	0	8 (61,5) $p_{1-2} < 0,001$	12 (75) $p_{1-3} < 0,001$	$p < 0,001$
		20 (69)		

Литература

1. Robillard, P. Y. Preeclampsia in 2023: Time for preventing early onset and term preeclampsia: The paramount role of gestational weight gain/ P. Y. Robillard, G. Dekker, M. Scioscia, F. Bonsante, M. Boukerrou, S. Iacobelli, P. L. Tran // Journal of Reproductive Immunology. – 2023 May 23. – № 158. – 103968.
2. Jung, E. The etiology of preeclampsia / E. Jung, R. Romero, L. Yeo, N. Gomez-Lopez, P. Chaemsaitong, A. Jaovisidha, F. Gotsch, O. Erez // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2022. – Т. 2, № 226. – С. 844–866.
3. Aljuaid, N. M. Association of Four Missense SNPs with Preeclampsia in Saudi Women / N. M. Aljuaid, E. I. Muharram, N. N. Loqtum, R. M. Al-Amoudi, H. B. AlMahdi, M. A. Salama, B. Banaganapalli, N. A. Shaik, R. Elang, N. S. Bondagji // Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences. – 2020. – Т. 3, № 8. – С. 174–180.
4. Белокриницкая, Т. Е. Распространенность и межгенные взаимодействия полиморфизмов, ассоциированных с артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, нарушениями гемостаза и фолатного обмена, при тяжелой преэклампсии / Т. Е. Белокриницкая, Н. И. Фролова, Н. Н. Страмбовская, К. А. Колмакова // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 1. – С. 1–13.
5. Сюндюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сюндюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 11–16.
6. Honigberg, M. C. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension / M. C. Honigberg, B. Truong, R. R. Khan, B. Xiao, [et al.] // Nature Medicine. – 2023. – Т. 6, № 29. – С. 1540–1549.
7. Wang, X. Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Pre-Eclampsia Susceptibility: An Updated Meta-Analysis / X. Wang, T. Sun T, G. Chen, H. Gao // Immunological Investigations. – 2020. – Т. 1–2, № 49. – С. 120–133.
8. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». – 2021.
9. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management / No authors listed // London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2019 June 25.
10. Рябикина, М. Г. Молекулярно-генетический анализ в предикции преэклампсии / М. Г. Рябикина, Е. Г. Сюндюкова, В. С. Чулков // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024616101. – 18.03.2024. – Заявка от 11.03.2024.
11. Николаева, М. Г. Маркеры системного эндотелиоза при рецидиве ранней преэклампсии / М. Г. Николаева, В. Ю. Терехина, А. В. Кудинов, И. И. Шахматов, А. П. Момот // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 4, № 17. – С. 433–442.
12. Медведев, Б. И. Клинико-лабораторно-инструментальная модель раннего прогноза преэклампсии / Б. И. Медведев, Е. Г. Сюндюкова, С. Л. Сашенков, Ю. В. Наймушина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19, № 1. – С. 12–17.
13. Wang, X. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pre-eclampsia susceptibility: an updated meta-analysis / X. Wang, T. Sun, G. Chen, [et al.] // Immunological Investigations. – 2020. – Т. 1–2, № 49. – С. 120–133.
14. Сюндюкова, Е. Г. Молекулярно-генетический анализ в предикции преэклампсии / Е. Г. Сюндюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина, С. В. Квятковская, Е. Е. Дворчик, Ю. В. Наймушина, Б. И. Медведев, Н. М. Динер, Н. А. Филиппова, Ю. А. Яковлева, Л. Б. Тарасова // Медицинская наука и образование Урала. – 2023. – Т. 24, № 4. – С. 67–73.

Сведения об авторах.

Рябикина Мария Геннадьевна, врач — акушер-гинеколог клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454052, г. Челябинск, ул. Черкасская, 2; телефон 8 351 721-55-05; электронная почта: tryabikina@mail.ru

Сюндюкова Елена Геннадьевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта seg269@mail.ru

Чулков Василий Сергеевич, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «НовГУ»

Электронная почта vschulkov@rambler.ru

Медведев Борис Иванович, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта tryabikina@mail.ru

Узлова Татьяна Васильевна, д-р мед. наук, профессор, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта tatiana.uzlova@mail.ru

Динер Наталья Михайловна, зав. отделением патологии беременности клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта natashadiner@mail.ru

Котлярова Екатерина Юрьевна, зав. родовым отделением клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта Katiysha32@mail.ru

Филиппова Наталия Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта filnat_69@mail.ru

Владыка Ксения Викторовна, врач — акушер-гинеколог родового отделения клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта vladikakv@mail.ru

Пищальникова Любовь Петровна, врач-терапевт клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта pian0202@mail.ru

УДК 615.275.3.036.8+616.72-002.77-085.275.3

Клинико-лабораторные маркеры эффективности метотрексата при ревматоидном артрите

Е. А. Ходус¹, И. В. Девальд², К. Ю. Мысливцова¹, Г. Л. Игнатова²¹ Клиника профессора Кинзерского, Челябинск, Россия² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Clinical and laboratory markers of methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis

E. A. Khodus¹, I. V. Devald², K. Yu. Myslivtsova¹, G. L. Ignatova²¹ Clinic of Professor Kinzersky, Chelyabinsk, Russia² South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Введение. В последние годы ведется активный поиск клинико-лабораторных маркеров (фенотипов ревматоидного артрита (РА), способных на этапе инициации терапии метотрексатом (МТ) спрогнозировать его эффективность, позволяя врачам практического звена определиться с тактикой выбора стартового препарата. **Цель исследования:** установить клинико-лабораторные предикторы разного ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. **Материалы и методы.** Исследуемую группу составили 294 пациента с достоверным диагнозом РА. В качестве базисного препарата первой линии все больные получали МТ в дозе от 10 до 25 мг в неделю. Через 6 месяцев, по динамике индекса DAS28 (Disease Activity Score), проведена оценка эффективности лечения и выделены группы «ответчиков» и «неответчиков». Далее выполнена обработка следующих клинико-лабораторных данных: пол, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, иммунологические показатели (РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду), возраст дебюта болезни, активность по индексу DAS28, нарушение жизнедеятельности по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), системные проявления и нежелательные явления. Оценка взаимосвязи ответа на МТ с клинико-лабораторными маркерами проводилась с использованием двух методов статистической обработки данных: нелинейного анализа главных компонент (Nonlinear Principal Component Analysis (NLPCA) и сравнения групп с использованием критерия χ^2 Пирсона. **Результаты.** Методом NLPCA выделена 1-ая главная компонента, объясняющая сильную связь терапевтического эффекта МТ с исходными значениями DAS28 и HAQ (нагрузка у всех трех компонентов была более 0,7), т.е. пациенты с высокими индексами DAS и HAQ могут хуже отвечать на лечение. Метод сравнения групп с использованием критерия χ^2 Пирсона позволил подтвердить вышеуказанный вывод: у неответчиков в дебюте заболевания DAS28 достоверно был более 5,1, а HAQ в диапазоне 2,1-3,0 ($p<0,001$, OR=4,9 (95% CI 2,9 – 8,1) и OR=4,3 (95% CI 2,6 – 7,2) соответственно, в сравнении с ответчиками, где исходные DAS28 и HAQ были ниже (во всех случаях $p<0,05$, OR и 95%CI менее 1 (DAS28 более 5,1: неответчики – 84 (67,7%), ответчики – 51 (30,0%), DAS28 3,2 – 5,1: 40 (32,3%) и 102 (60,0%), DAS28 2,6 – 3,2: 0 (0%) и 17 (10,0%) соответственно). Установлены дополнительные факторы, формирующие ответ на МТ. Пациенты с избыточной массой тела статистически значимо, почти вдвое чаще, демонстрировали отсутствие эффекта на МТ, чем пациенты с нормальным весом ($p=0,07$, OR=2,1 (95% CI 1,6 – 4,8). Ожирение у неответчиков было в 35 (28,2%) случаях, у ответчиков в 26 (15,3%) случаях, а нормальная масса тела в 89 (71,8%) и 144 (84,7%) случаях соответственно; более молодой возраст дебюта РА (до 40 лет) чаще ассоциировался с неэффективностью МТ ($p=0,003$, OR=2,1 (95% CI 1,3 – 3,5), тогда как пациенты с дебютом болезни в старшем возрасте (40-60 лет) лучше отвечали на проводимую терапию ($p=0,015$, OR=0,6 (95% CI 0,3 – 0,9). Дебют РА до 40 лет был у 53 (42,7%) неответчиков и 44 (25,9%) ответчиков, а в возрасте 40-60 лет у 50 (40,3%) неответчиков и 93 (54,7%) ответчиков; среди больных, которые в ходе лечения развили любые побочные эффекты МТ (повышение уровня трансаминаз, тошнота, рвота, стоматит, лейкопения) число неответчиков 51 (41,1%) было почти в 3 раза больше, чем ответчиков 31 (18,2%), ($p=0,0004$, OR=3,1 (95% CI 1,9 – 5,3); отрицательное влияние на эффективность МТ оказывают любые системные проявления РА (неответчики – 27 (21,8%), ответчики – 24 (14,1%) и активное курение (неответчики – 25 (20,2%), ответчики – 23 (13,5%), в обоих случаях $0,05\leq p\leq 0,1$, различия находятся на уровне тенденции, OR и 95%CI 1,7 (0,9 – 3,1) и 1,6 (0,9 – 3,0) соответственно; пол и иммунологический статус пациента (РФ и АЦЦП) не имеют значения для прогнозирования ответа на МТ. В группах неответчиков и ответчиков: женщины – 100 (80,6%) и 146 (85,9%), мужчины – 24 (19,4%) и 24 (14,1%), РФ обнаружен: 97 (78,2%) и 142 (83,5%), не обнаружен: 27 (21,8%) и 28 (16,5%), АЦЦП обнаружены: 93 (75,0%) и 118 (69,4%), не обнаружены: 18 (14,5%) и 29 (17,1%) человек соответственно, во всех случаях $p>0,05$, 95%CI включает 1. **Выводы.** Неэффективность МТ достоверно ассоциирована с ранним дебютом РА (до 40 лет), высокой воспалительной активностью болезни, значительным нарушением жизнедеятельности и избыточной массой тела вне зависимости от пола и иммунологических маркеров (РФ и АЦЦП). Ку-

рение и системные проявления также оказывают негативное влияние на терапию на уровне вероятности. Развитие любых побочных эффектов в ходе лечения служит сильным предиктором неэффективности МТ. Начало болезни в среднем возрасте (40-60 лет), умеренная и низкая активность по DAS28, незначительные функциональные нарушения – клинические маркеры эффективности МТ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; метотрексат; эффективность

Abstract. Introduction. In recent years an active search is conducted for clinical and laboratory markers (phenotypes of rheumatoid arthritis (RA), capable of predicting its effectiveness at the initiation of methotrexate (MT) therapy, allowing practitioners to determine the tactics of starting drug selection. **Objective:** to determine clinical and laboratory predictors of different response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. **Materials and methods.** The study group consisted of 294 patients with a reliable diagnosis of RA. All patients received MT in the dosage from 10 to 25 mg per week as a first-line baseline drug. After 6 months, according to the dynamics of DAS28 index (Disease Activity Score), the efficacy of treatment was evaluated and "responders" and "non-responders" groups were distinguished. Then the following clinical and laboratory data were processed: gender, body mass index (BMI), smoking status, immunological parameters (RF - rheumatoid factor, ADCP - antibodies to cyclic citrullinated peptide), age of disease onset, activity on the DAS28 index, impaired vital signs on the HAQ (Health Assessment Questionnaire), systemic manifestations and adverse events. The relationship between methotrexate response and clinical and laboratory markers was assessed using two methods of statistical data processing: Nonlinear Principal Component Analysis (NLPCA) and group comparison using Pearson's χ^2 criterion. **Results.** The NLPCA method highlighted the 1st principal component explaining the strong clinical relationship of MT effectiveness from baseline DAS28 and HAQ values (loadings for all three components were greater than 0.7). That is, patients with high DAS and HAQ indices may respond worse to MT monotherapy. The method of group comparison using Pearson's χ^2 criterion allowed to confirm the above conclusion: Nonresponders had DAS28 significantly greater than 5.1 and HAQ in the range of 2.1-3.0 ($p<0.001$, OR=4.9 (95% CI 2.9 - 8.1) and OR=4.3 (95% CI 2.6 - 7.2) at disease onset, respectively, compared with responders where baseline DAS28 and HAQ were lower (in all cases $p<0.05$, OR and 95%CI less than 1 (DAS28 greater than 5.1: 84 (67.7%) nonresponders, 51 (30.0%) responders, DAS28 3.2 to 5.1: 40 (32.3%) and 102 (60.0%), DAS28 2.6 to 3.2: 0 (0%) and 17 (10.0%), respectively). Additional factors shaping the response to MT were identified. Overweight patients were statistically significantly almost twice as likely to demonstrate no effect on MT than normal-weight patients ($p=0.07$, OR=2.1 (95% CI 1.6 - 4.8). Nonresponders were obese in 35 (28.2%) cases, responders in 26 (15.3%) cases, and normal body weight in 89 (71.8%) and 144 (84.7%) cases, respectively; younger age of RA onset (younger than 40 years) was more frequently associated with MT failure ($p=0.003$, OR=2.1 (95% CI 1.3 - 3.5), whereas patients with RA onset at older ages (40-60 years) responded better to therapy ($p=0.015$, OR=0.6 (95% CI 0.3 - 0.9). RA debut before the age of 40 years was in 53 (42.7%) nonresponders and 44 (25.9%) responders, and between the ages of 40-60 years in 50 (40.3%) nonresponders and 93 (54.7%) responders; among patients who developed any side effects of MT during treatment (increased transaminases, nausea, vomiting, stomatitis, leukopenia) the number of non-responders (51 (41.1%)) was almost three times more than responders (31 (18.2%)), ($p=0.0004$, OR=3.1 (95% CI 1.9 - 5.3) any systemic manifestations of RA (nonresponders 27 (21.8%), responders 24 (14.1%) and active smoking (nonresponders 25 (20.2%), responders 23 (13.5%)) had a negative effect on MT effectiveness, in both cases $0.05 \leq p \leq 0.1$, differences are at trend, OR and 95%CI 1.7 (0.9 - 3.1) and 1.6 (0.9 - 3.0) respectively Patient gender and immunologic status (RF and ADCP) were not important in predicting response to MT. In the nonresponders and responders groups: 100 (80.6%) and 146 (85.9%) women, 24 (19.4%) and 24 (14.1%) men, RF detected: 97 (78.2%) and 142 (83.5%), undetected: 27 (21.8%) and 28 (16.5%), ADCs detected: 93 (75.0%) and 118 (69.4%), not detected: 18 (14.5%) and 29 (17.1%), respectively, all cases $p>0.05$, 95%CI included 1. **Conclusions.** The ineffectiveness of MT is significantly associated with the early onset of RA (before 40 years), high inflammatory activity of the disease, significant impairment of vital functions and excess body weight, regardless of gender and immunological markers (RF and ACCP). Smoking and systemic manifestations also have a negative impact on therapy at the probability level. The development of any side effects during treatment is a strong predictor of MT failure. The onset of the disease in middle age (40-60 years), moderate and low activity according to DAS28, minor functional impairments are clinical markers of the effectiveness of MT.

Keywords: rheumatoid arthritis; methotrexate; efficacy

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – иммуно-воспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1].

На протяжении последних нескольких десятилетий исследователи и практики в области ревматологии озадачены вопросом неэффективности МТ при РА. Почему не у всех больных МТ одинаково хорошо ингибирует воспаление и предотвращает прогрессирование болезни? Какие факторы могут на это повлиять? Когда стоит задуматься о старте/быстрой смене терапии/

комбинации с иными молекулами? Работы в данной области достаточно многочисленны. Предпринимаются попытки выделить как генетические, так и фенотипические маркеры, коррелирующие с эффективностью лечения. В 2018 году ведущими сотрудниками Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой опубликована передовая статья о проблемах терапии РА, где обсуждался поиск различных биомаркеров для оптимизации лечения и трудности достижения ремиссии [2].

По данным литературы в качестве потенциальных маркеров ответа/неответа на МТ могут выступать: этническая принадлежность, возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), возраст дебюта РА, курение, исходная активность болезни по индексу DAS28 (Disease Activity Score) и нарушение жизнедеятельности по опроснику HAQ (Health Assessment Questionnaire), иммунологические показатели (РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду), системные проявления, коморбидная патология, сопутствующая лекарственная нагрузка и др. [3].

Надежных прогностических факторов, способных на этапе постановки диагноза РА указать на возможную неэффективность МТ на сегодняшний день нет, и консенсуса среди исследователей не достигнуто. В отдельных работах показано, что высокие значения DAS28 и HAQ были предикторами рентгенологического прогрессирования и неэффективности МТ [4]. Некоторые авторы ассоциируют молодой возраст и женский пол с худшим прогнозом и ответом на МТ, а мужской пол, напротив, считают залогом эффективности лечения [5,6]. В большей части исследований курильщики хуже отвечают на МТ [7,8,9]. В 2020 году сотрудниками отделения ревматологии и клинической иммунологии Утрехтского университета в Нидерландах опубликован обзор факторов клинического ответа на МТ у пациентов с РА. Данный анализ включал 30 оригинальных статей, тезисы конгрессов EULAR (Европейская лига по борьбе с ревматизмом) и ежегодных собраний ACR (Американский колледж ревматологов) по вышеуказанной тематике и не выявил клинических предикторов, достоверно предсказывающих ответ на МТ, но были найдены генетические факторы, которые нуждаются в дальнейшей проверке [10]. Неоднозначность литературных данных послужила поводом для собственного исследования.

Цель исследования: установить клинико-лабораторные предикторы разного ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В работу включено 294 пациента с диагнозом РА, установленным в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2010 года [11]. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Набор больных проводился вне зависимости от пола, возраста, рентгенологической стадии и активности болезни по индексу DAS28. В общей выборке больных 1:5 преобладали женщины: 246 (83,7%) против 48 (16,3%) мужчин. Большинство 233 (79,3%) пациентов имели нормальную массу тела, меньшая часть 61 (20,7%) – ожире-

ние. Активными курильщиками оказались 48 (16,3%) человек. Возраст больных варьировал от 21 до 93 лет, средний возраст составил $53,8 \pm 19,1$ лет. Возраст дебюта болезни был от 8 до 79 лет и в среднем $46,7 \pm 16,5$ лет. Рентгенологические стадии РА распределились следующим образом: 0 стадия (отсутствуют рентгенологические изменения) – 25 (8,5%) человек, I стадия (около-суставной остеопороз) – 86 (29,3%) человек, II стадия (сужение суставной щели, единичные костные эрозии) – 102 (34,7%) человека, III стадия (множественные костные эрозии, подвывихи в суставах) – 48 (16,3%) человек, и IV стадия (III стадия + анкилозы) – у 33 (11,2%) человек. У всех пациентов был определен РФ: 239 (81,3%) больных имели серопозитивный вариант РА, негативными оказались 55 (18,7%). АЦЦП обнаружены у большей части – 211 (71,8%), не обнаружены у 47 (16,8%) человек, и в 36 (12,2%) случаях АЦЦП не определялись. Активность болезни по индексу DAS28 распределилась следующим образом: высокая ($\text{DAS28} > 5,1$) 135 (45,9%), умеренная ($3,2 < 5,1$) у 142 (48,3%) и низкая ($\leq 3,2$) у 17 (5,8%) человек. Треть больных 96 (32,7%) испытывали выраженное ограничение жизнедеятельности по опроснику HAQ, половина 162 (55,1%) имели менее выраженные нарушения, у 36 (12,2%) не было функциональных изменений. Различные системные проявления были у 53 (18%) больных (таблица 1). Преобладали ревматоидные узелки у 34 (11,6%) и вторичный синдром Шегрена у 12 (4,1%) человек.

В дебюте заболевания 63 (21,4%) пациента получали глюкокортикоиды (ГК) (5 – 15 мг/сутки эквивалентно преднизолону) в качестве «bridge» – терапии, что не влияло на отбор в исследование и его результаты. В процессе наблюдения 88 (29,9%) больных нуждались в длительном приеме низких доз ГК (1 – 5 мг/сутки эквивалентно преднизолону) ввиду недостаточного эффекта МТ. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Каждый пациент получал МТ в дозе от 10 мг до 25 мг/неделю, 188 (63,9%) больных вводили МТ подкожно, 106 (36,1%) принимали таблетки). Оценка эффективности проводилась по критериям первичного ответа EULAR DAS28 через 6 месяцев терапии [12]. Большую часть 251 (85,4%) человек составили пациенты наивные по базисной терапии МТ. У 43 (14,6%) больных анализ проведен ретроспективно при условии назначения МТ в качестве первого базисного препарата в анамнезе. По динамике активности болезни выделены группы ответчиков и неответчиков на МТ. В группу ответчиков вошли 170 пациентов (57,8%) у которых ремиссия или низкая активность болезни достигнута монотерапией МТ. Группа неответчиков составила 124 пациента (42,2%), которые получали комбинированное лечение (МТ+биологические агенты, МТ+другие синтетические базисные противовоспалительные препараты, МТ+низкие дозы ГК) или произведена смена терапии на другие агенты. Далее выполнена оценка корреляции индивидуальных особенностей больных, включая гендерные различия, ИМТ, статус курения, возраст дебюта заболевания, системные проявления, иммунологические маркеры (РФ и АЦЦП), активность

Таблица 1

Характеристика больных РА

Общее число больных		294
Гендерный состав	женщины	246 (83,7%)
	мужчины	48 (16,3 %)
ИМТ	в норме	233 (79,3%)
	ожирение	61 (20,7%)
Курение	курящие	48 (16,3%)
	некурящие	246 (83,7%)
Средний возраст, лет		53,8±19,1
Средний возраст начала заболевания, лет		46,7±16,5
Активность болезни по индексу DAS28	низкая ≤3,2	17 (5,8%)
	умеренная 3,2<5,1	142 (48,3%)
	высокая >5,1	135 (45,9%)
HAQ	0-1	36 (12,2%)
	1,1 – 2,0	162 (55,1%)
	2,1 – 3,0	96 (32,7%)
		34 (11,6%)
Системные проявления	ревматоидные узелки	34 (11,6%)
	«сухой» синдром	12 (4,1%)
	миалгии	4 (1,4%)
	сетчатое ливедо	1 (0,3%)
	увейт	1 (0,3%)
	плеврит	1 (0,3%)
РФ	обнаружен	239 (81,3%)
	не обнаружен	55 (18,7%)
АЦЦП	обнаружены	211 (71,8%)
	не обнаружены	47 (16,0 %)
	не определялись	36 (12,2%)
Рентгенологическая стадия	0	25 (8,5%)
	I	86 (29,3%)
	II	102 (34,7%)
	III	48 (16,3%)
	IV	33 (11,2%)
Прием глюкокортикоидов	«bridge» – терапия	63 (21,4%)
	длительный прием	88 (29,9%)

болезни по DAS28 и функциональные нарушения по опроснику HAQ с разным терапевтическим ответом на МТ.

Статистический анализ. Работа выполнена посредством двух методов статистической обработки данных:

1. Нелинейный анализ главных компонент (Nonlinear Principal Component Analysis, NLPCA), по алгоритму CATPCA, известному также как оптимальное шкалирование [13,14].

2. Сравнение групп с использованием критерия χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц и точного двустороннего критерия Фишера (при значениях частот менее 10) с применением программ Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc, США). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$, при значениях $0,05 \leq p \leq 0,1$. Для каждой переменной оценивали отношение шансов (OR - odds ratio) с расчетом 95%-го доверительного интервала (95% Confidence Interval - 95% CI).

Результаты. Как обсуждалось выше, сначала выделены 2 группы больных: ответчики, $n=170$ (57,8%) и неответчики, $n=124$ (42,2%) на МТ. Затем выполнена обработка всех имеющихся клинико-лабораторных данных методом главных компонент. Первым этапом проводилось многомерное преобразование данных по Джифи, которое оцифровывает все количественные, порядковые и качественные номинальные показатели, делая связи между ними максимально взаимно линейными [15,16]. В результате такого подхода нелинейность связей между показателями оказывается полностью учтенной и не уходит в ошибку анализа. На втором этапе на оцифрованных данных проводился обычный анализ главных компонент, где принимается решение о необходимом количестве латентных переменных. Далее проводится повторная оценка, но с выделением не всех, а выбранного числа компонент – как в факторном анализе. В результате происходит частичное перераспределение дисперсии с оставшихся компонент на первые

Таблица 2.

Нагрузки компонентов

	Главные компоненты			
	1	2	3	4
Пол	0,133	0,763	-0,368	-0,188
Курение	0,198	0,759	-0,249	-0,307
ИМТ	0,208	-0,260	0,123	-0,440
Эффективность МТ	0,806	-0,140	-0,005	-0,243
Форма МТ	-0,065	0,108	-0,187	0,060
РФ	-0,044	0,398	0,750	0,016
АЦЦП	0,112	0,295	0,776	-0,143
Возраст дебюта	-0,177	0,106	0,037	0,429
Системные проявления	0,239	0,254	0,031	0,702
DAS28 исходный	0,765	0,102	-0,093	0,287
HAQ исходный	0,795	-0,037	0,038	0,269
Доля дисперсии, %	29,2	12,4	11,0	9,6

Примечание: выделенные значения соответствуют нагрузке $>0,25$ по модулю.

выбранные, что увеличивает долю объясняемой ими дисперсии, а также появляется возможность вращения решения, как и в факторном анализе [17,18]. Обычно имеют значение нагрузки со значением более 0,3. В нашем случае анализ проводился на массиве данных более 100 и для интерпретации полезно было выделять нагрузки более 0,25. Нагрузки до 0,3 интерпретируются как слабые, от 0,3 - 0,7 включительно – средние по силе влияния, более 0,7 – сильные. Результаты представлены в таблице 2.

Первая, главная компонента объясняла примерно 1/3 часть (29,2%) общей дисперсии данных. Из таблицы 2 видно, самые сильные нагрузки на нее были обусловлены эффективностью терапии и исходными значениями DAS28 и HAQ. В данном случае нагрузка была более 0,7 у всех трех компонентов, что свидетельствует об их сильной связи и клинической значимости, т.е. пациенты с такими параметрами, как высокие значения DAS и HAQ могут хуже отвечать на монотерапию МТ и нуждаться изначально в более агрессивном лечении. Остальные три компонента не были связаны с эффективностью МТ. 2-ая и 3-я главные компоненты отражали связь с полом, курением, массой тела и серологическими маркерами, а 4-ая дополнительно включала исходно высокую воспалительную активность болезни, но клиническая значимость этих данных низка (малая доля дисперсии и слабая связь). Они объясняли соответственно 12,4%, 11,0% и 9,6% общей дисперсии, т.е. их вклад был значительно меньше. Эти результаты могут быть использованы при планировании дальнейших исследований.

Помимо NLPCA, выделившего главную компоненту, проанализирован каждый клинико-лабораторный признак для идентификации дополнительных прогностических маркеров ответа на терапию (таблица 3).

Применив метод сравнения групп с использованием критерия χ^2 Пирсона подтвержден вывод, полученный анализом главных компонент о взаимосвязи неэффек-

тивности МТ с исходно высокими индексами DAS28 и HAQ. Так у неответчиков в дебюте заболевания DAS28 достоверно был более 5,1, а HAQ в диапазоне 2,1-3,0 ($p<0,001$, OR=4,9 (95% CI 2,9 – 8,1) и OR=4,3 (95% CI 2,6 – 7,2) соответственно), в сравнении с ответчиками, где исходные DAS28 и HAQ были ниже ($p<0,05$, OR и 95%CI менее 1). DAS28 более 5,1: неответчики – 84 (67,7%), ответчики – 51 (30,0%), DAS28 3,2 – 5,1: 40 (32,3%) и 102 (60,0%), DAS28 2,6 – 3,2: 0 (0%) и 17 (10,0%) соответственно.

Установлены другие факторы, формирующие неответ/ответ на МТ:

1. Пациенты с избыточной массой тела статистически значимо, почти вдвое чаще, демонстрировали отсутствие эффекта от МТ, чем пациенты с нормальным весом: ожирение у неответчиков было в 35 (28,2%) случаях, у ответчиков в 26 (15,3%) случаях, а нормальная масса тела в 89 (71,8%) и 144 (84,7%) случаях соответственно, ($p=0,07$, OR=2,1 (95% CI 1,6 – 4,8), что свидетельствует о негативном влиянии ожирения на эффективность лечения МТ.

2. Более молодой возраст дебюта РА (до 40 лет) чаще ассоциировался с неэффективностью МТ ($p=0,003$, OR=2,1 (95% CI 1,3 – 3,5), тогда как пациенты с дебютом болезни в старшем возрасте (40-60 лет) лучше отвечали на проводимую терапию ($p=0,015$, OR=0,6 (95% CI 0,3 – 0,9). Дебют РА до 40 лет был у 53 (42,7%) неответчиков и 44 (25,9%) ответчиков, а в возрасте 40-60 лет у 50 (40,3%) неответчиков и 93 (54,7%) ответчиков.

3. Среди больных, которые в ходе лечения развили любые побочные эффекты МТ (повышение уровня трансаминаз, тошнота, рвота, стоматит, лейкопения) число неответчиков 51 (41,1%) было почти в 3 раза больше, чем ответчиков 31 (18,2%), $p=0,0004$, OR=3,1 (95% CI 1,9 – 5,3), что свидетельствует о их предикторной роли неэффективности МТ.

4. Отрицательное влияние на эффективность МТ оказывают любые системные проявления РА (неответ-

Таблица 3.

Сравнительный анализ исходных признаков больных с разным ответом на МТ

Признак	Неответ n=124 n (%)	Ответ n=170 n (%)	P	OR (95% CI)
Женщины (n=246)	100 (80,6%)	146 (85,9%)	0,2	0,7 (0,4 – 1,3)
Мужчины (n=48)	24 (19,4%)	24 (14,1%)		
РФ положительный (n=239)	97 (78,2%)	142 (83,5%)	0,2	0,7 (0,3 – 1,2)
РФ отрицательный (n=55)	27 (21,8%)	28 (16,5%)		
АЦЦП положительные (n=211)	93 (75,0%)	118 (69,4%)	0,5	1,2 (0,7 – 2,4)
АЦЦП отрицательные (n=47)	18 (14,5%)	29 (17,1%)		
АЦЦП не определялись (n=36)	13 (10,5%)	23 (13,5%)	-	-
Есть системные проявления (n=51)	27 (21,8%)	24 (14,1%)	0,08**	1,7 (0,9 – 3,1)
Нет системных проявлений (n=243)	97 (78,2%)	146 (85,9%)		
Курят (n=48)	25 (20,2%)	23 (13,5%)	0,1**	1,6 (0,9 – 3,0)
Не курят (n=246)	99 (79,8%)	147 (86,5%)		
Ожирение (n=61)	35 (28,2%)	26 (15,3%)	0,007*	2,1 (1,6 – 4,8)
Норма (n=233)	89 (71,8%)	144 (84,7%)		
Побочные эффекты (n=82)	51 (41,1%)	31 (18,2%)	0,0004*	3,1 (1,9 – 5,3)
Нет побочных эффектов (n=212)	73 (58,9%)	139 (81,8%)		
Дебют РА до 40 (n=97)	53 (42,7%)	44 (25,9%)	0,003*	2,1 (1,3 – 3,5)
Дебют РА 40-60 (n=143)	50 (40,3%)	93 (54,7%)	0,015*	0,6 (0,3 – 0,9)
Дебют РА после 60 (n=54)	21 (17,0%)	33 (19,4%)	0,6	0,8 (0,5 – 1,5)
DAS28 в дебюте 2,6 – 3,2 (n=17)	0 (0%)	17 (10,0%)	-	-
DAS28 в дебюте 3,2 – 5,1 (n=142)	40 (32,3%)	102 (60,0%)	<0,001*	0,3 (0,2 – 0,5)
DAS28 в дебюте более 5,1 (n=135)	84 (67,7%)	51 (30,0%)	<0,001*	4,9 (2,9 – 8,1)
НАQ в дебюте 0-1 (n=36)	2 (1,6%)	34 (20,0%)	<0,001*	0,06 (0,02 – 0,3)
НАQ в дебюте 1,1 – 2,0 (n=162)	59 (47,6%)	103 (60,6%)	0,03*	0,6 (0,4 – 0,9)
НАQ в дебюте 2,1 – 3,0 (n=96)	63 (50,8%)	33 (19,4%)	<0,001*	4,3 (2,6 – 7,2)

Примечание: *различия статистически значимы $p \leq 0,05$ Примечание: **различия находятся на уровне тенденции $0,05 \leq p \leq 0,1$

чки – 27 (21,8%), ответчики – 24 (14,1%) и активное курение (неответчики – 25 (20,2%), ответчики – 23 (13,5%), в обоих случаях $0,05 \leq p \leq 0,1$, т.е. различия находятся на уровне тенденции, OR и 95%CI практически идентичны 1,7 (0,9 – 3,1) и 1,6 (0,9 – 3,0) соответственно.

5. Пол и иммунологический статус пациента (РФ и АЦЦП) не имеют значения для прогнозирования ответа на МТ. В группах неответчиков и ответчиков: женщины – 100 (80,6%) и 146 (85,9%), мужчины – 24 (19,4%) и 24 (14,1%), РФ обнаружен: 97 (78,2%) и 142 (83,5%), не обнаружен: 27 (21,8%) и 28 (16,5%), АЦЦП обнаружены: 93 (75,0%) и 118 (69,4%), не обнаружены: 18 (14,5%) и 29 (17,1%) человек соответственно, во всех случаях $p > 0,05$, 95%CI включает 1.

Таким образом, неэффективность МТ ассоциирована с ранним дебютом РА (до 40 лет), высокой вос-

палительной активностью болезни и значительным нарушением жизнедеятельности, избыточной массой тела вне зависимости от пола и иммунологических маркеров. Курение и системные проявления также оказывают негативное влияние на терапию на уровне вероятности. Сильным предиктором неэффективности МТ служат его побочные эффекты. Начало болезни в среднем возрасте (40-60 лет), умеренная и низкая активность по DAS28, незначительные функциональные нарушения – клинические маркеры эффективности МТ.

Обсуждение. Реальная клиническая практика ведения больных РА ставит сложные задачи быстрого подбора эффективной терапии, в первую очередь МТ, а в случае недостижения цели – своевременной смены тактики лечения. При планировании работы изначально ставился вопрос: «Возможно ли на этапе инициации терапии на основании только клинического портрета

пациента предположить эффективность МТ?». Полученные выводы позволяют обсуждать, что исходно высокая активность болезни и выраженность функциональных нарушений могут стать неблагоприятными прогностическими факторами эффективности МТ. Опубликованные работы 2022 года Julien Duquesne et al. и Stephanie Q Duong et al. косвенно подтверждают выводы о корреляции высоких значений DAS28 с неадекватным ответом на МТ. Авторы предложили на основании простых клинико-лабораторных данных (также включенных в нашу работу) разработать модель машинного обучения для прогноза эффективности МТ [19, 20]. Такие попытки проводились разными исследователями, но успеха пока не принесли. Hider et al. считают, что высокий балл опросника оценки состояния здоровья может также влиять на частоту нежелательных явлений. Свои выводы авторы объясняют воздействием большего количества лекарственных средств у пациентов, испытывающих значимые физические затруднения, в т.ч. потребность в анальгетиках [21]. В настоящей работе прицельно не рассмотрена данная когорта больных, но такой анализ входит в дальнейшие планы. При этом обнаружено, что пациенты с более выраженными нарушениями активности по HAQ, чаще демонстрировали побочные эффекты и резистентность к терапии. Xavier M Teitsma et al. склоняются к мнению, что не только высокие значения DAS28, но и текущее курение ведут к недостаточной эффективности МТ [22]. Выводы, полученные в этом исследовании, хоть и не достоверно, но свидетельствуют, что курильщики чаще не развивают адекватный ответ на МТ. Полученные данные о пациентах с ожирением как о рефрактерном к МТ фенотипе не находят однозначного подтверждения в литературе. Например, Caroline B McCulley et al. при анализе данных 23500 больных РА (с 2005 по 2014 год), получавших терапию МТ, гидроксихлорохином, сульфасалазином и ингибиторами фактора некроза опухоли не нашли связи прекращения лечения с избыточной массой тела, но обсуждали влияние курения [23]. Совсем недавнее исследование (опубликовано в феврале 2022 года и включило в себя 1313 пациентов) Mrinalini Dey et al. показало, что у пациентов с ожирением было значительно меньше шансов достичь хорошего EULAR-ответа или ремиссии по DAS28, и такие больные с большей вероятностью лечились комбинацией базисных средств [24]. Эти же авторы расценивают ожирение как фактор,

Литература

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2008. - С. 290-331
2. Насонов Е. Л., Олюнин Ю. А., Лиля А. М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии // Научно-практическая ревматология. - 2018. - Т. 56. - №. 3. - С. 263-271.
3. Romão V. C., Canhão H., Fonseca J. E. Old drugs, old problems: where do we stand in prediction of rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate and other synthetic DMARDs? //BMC medicine. - 2013. - Т. 11. - С. 1-24.
4. Kavanaugh A, van Vollenhoven RF, Wolfe BA, Florentinus S, Chen S, Suboticki JL, et al. Predictors of Inadequate Response and Rapid Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis Receiving Methotrexate: a Post Hoc Analysis of 2 Randomized, Controlled Trials of Adalimumab (abstract). // Arthritis Rheumatol. - 2016/ - Т. 68 (suppl 10). - С. 822 - 823
5. Saevarsdottir S, Wallin H, Seddighzadeh M, Ernestam S, Geborek P, Peterson IF, et al. SWEFOT Trial Investigators Group. Predictors of response to methotrexate in early DMARD naïve rheumatoid arthritis: results from the initial open-label phase of the SWEFOT trial. //Annals of the rheumatic diseases. - 2011. - Т. 70. - №. 3. - С. 469-475.

требующий большей дозы МТ для достижения целей терапии (средняя доза МТ у пациентов с избыточной массой тела составила 20 мг/неделю, при нормальном весе – 15 мг/неделю). Рассчитав среднюю недельную дозу МТ у наших пациентов в группах с ожирением и нормальным ИМТ, разницы не было (около 15 мг). Возможно, при увеличении выборки данные будут другими (61 больной вошел в группу с высоким ИМТ). Работа 2021 года Aman Siddiqui et al. показала, что женский пол, более высокий ИМТ, курение, высокая активность заболевания могут быть предикторами резистентности к МТ, что было установлено и нами [25]. Системные проявления РА в прогнозе эффективности МТ были исследованы Margaret H Y Ma et al. Авторы заключили, что ремиссия у больных пожилого возраста с ревматоидными узелками была достигнута реже [26], что совпадает с полученными результатами, кроме возрастной характеристики. Как правило, у пациентов с системными проявлениями высокие индексы активности, чем можно объяснить ассоциацию с неответом. Таким образом, понимание ключевых характеристик пациентов на этапе инициации МТ позволит предположить потенциальный ответ на терапию. Для идентификации факторов неблагоприятного ответа на МТ необходимо продолжать активное наблюдение за больными РА, анализировать фенотипы пациентов, разработать алгоритм опроса и осмотра пациента с РА для будущих исследований.

Заключение. Оптимизация лечения РА остается важной частью ведения больных. Опираясь на полученные данные потенциальный неответчик на МТ выглядит следующим образом: пациент любого пола с избыточной массой тела, курящий, с дебютом заболевания в молодом возрасте, с высокой воспалительной активностью и системными проявлениями болезни. Эти особенности больных должны насторожить клинициста в отношении неблагоприятного течения болезни (торпидность к основному лекарственному агенту МТ), и послужить поводом для более частых визитов к врачу и коротким срокам оценки эффективности МТ. Возможно, необходимо включать таких пациентов в лист ожидания для планируемой смены лечения на другие молекулы.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

6. Benbouazza K, Rkain H, Benchekroun B, Amine B, Bzami F, Benbrahim L, et al. Remission in early rheumatoid arthritis treated with conventional DMARDs. Results of a two-year follow-up study of El Ayachi Moroccan cohort. // *Joint Bone Spine*. – 2012. – Т. 79. – №. 1. – С. 43-46.
7. Wessels JA, van der Kooij SM, le Cessie S, Kievit W, Barerra P, Allaart CF, et al. Pharmacogenetics Collaborative Research Group. A clinical pharmacogenetic model to predict the efficacy of methotrexate monotherapy in recent-onset rheumatoid arthritis. // *Arthritis & Rheumatism*. – 2007. – Т. 56. – №. 6. – С. 1765-1775.
8. Floris A, Perra D, Cangemi I, Congia M, Chessa E, Angioni MM, et al. Current smoking predicts inadequate response to methotrexate monotherapy in rheumatoid arthritis patients naïve to DMARDs: Results from a retrospective cohort study. *Medicine*. – 2021. – Т. 100. – №. 17. – С. e25481.
9. Vittecoq O, Richard L, Banse C, Lequerré T. The impact of smoking on rheumatoid arthritis outcomes. // *Joint bone spine*. – 2018. – Т. 85. – №. 2. – С. 135-138.
10. Roodenrys NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, Tekstra J, van Laar JM, Lafeber FPJG, et al. Is prediction of clinical response to methotrexate in individual rheumatoid arthritis patients possible? A systematic literature review. // *Joint Bone Spine*. – 2020. – Т. 87. – №. 1. – С. 13-23.
11. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. // *Arthritis & rheumatism*. – 2010. – Т. 62. – №. 9. – С. 2569-2581.
12. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2005. – Т. 23. – №. 5. – С. S93.
13. Van der Kooij A.J., Meulman J.J. Categorical Principal Components Analysis. In: Meulman JJ, Heiser WJ, editors. *SPPS Categories 10.0*. Chicago: SPSS Inc., 1999; С. 1–9, 103–126, 221–237
14. Фомина Е.Е. Факторный анализ и категориальный метод главных компонент: сравнительный анализ и практическое применение для обработки результатов анкетирования. // *Гуманитарный вестник*. – 2017. – №. 10 (60). – С. 3 - 10.
15. Gifi A. *Nonlinear Multivariate Analysis*. New York: John Wiley & Sons, 1990. – Т8. – 214 с.
16. Michailidis G, de Leeuw J. The Gifi System of Descriptive Multivariate Analysis // *Statistical Science*. – 1998. – С. 307-336.
17. Manisera M., van der Kooij AJ., Dusseldorp E. Identifying the Component Structure of Satisfaction Scales by Nonlinear Principal Components Analysis. // *Quality technology & quantitative management*. – 2010. – Т. 7. – №. 2. – С. 97-115.
18. Нохрин Д.Ю. Лабораторный практикум по биостатистике. Челябинск: ЧелГУ. - 2018. – 100 с.
19. Duquesne J. et al. Machine learning identifies a profile of inadequate responder to methotrexate in rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. – 2023. – Т. 62. – №. 7. – С. 2402-2409.
20. Duong SQ, Crowson CS, Athreya A, Atkinson EJ, Davis JM, Warrington KJ, et al. Clinical predictors of response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a machine learning approach using clinical trial data. // *Arthritis Research & Therapy*. – 2022. – Т. 24. – №. 1. – С. 162.
21. Hider SL, Silman AJ, Thomson W, Lunt M, Bunn D, Symmons DP. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2009. – Т. 68. – №. 1. – С. 57-62.
22. Teitsma XM, Jacobs JWG, Welsing PMJ, de Jong PHP, Hazes JMW, Weel AEAM, et al. Inadequate response to treat-to-target methotrexate therapy in patients with new-onset rheumatoid arthritis: development and validation of clinical predictors. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2018. – Т. 77. – №. 9. – С. 1261-1267.
23. McCulley CB, Barton JL, Cannon GW, Sauer BC, Teng CC, George MD, et al. Body mass index and persistence of conventional DMARDs and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis. // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2019. – Т. 37. – №. 3. – С. 422.
24. Dey M, Zhao SS, Moorts RJ, Bergstra SA, Landewe RB, Goodson NJ. The association between increased body mass index and response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis: results from the METEOR database. // *Rheumatology*. – 2022. – Т. 61. – №. 2. – С. 713-722.
25. Siddiqui A, Totonchian A, Jabar Ali JB, Ahmad I, Kumar J, Shiwani S, et al. Risk Factors associated with non-response to methotrexate in rheumatoid arthritis patients. // *Cureus*. – 2021. – Т. 13. – №. 9. – С. 18112.
26. Ma MH, Ibrahim F, Walker D, Hassell A, Choy EH, Kiely PD, et al. Remission in early rheumatoid arthritis: predicting treatment response. // *The Journal of rheumatology*. – 2012. – Т. 39. – №. 3. – С. 470-475.

Сведения об авторах

Ходус Елена Андреевна, канд. мед. наук, врач ревматолог клиники профессора Кинзерского

Адрес: 4454045, г. Челябинск, улица Блюхера, д. 53а

Электронная почта khoduslana@gmail.com

Девальд Инесса Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Электронная почта inessa.devald@gmail.com

Мысливцова Кристина Юрьевна, врач ревматолог клиники профессора Кинзерского

Электронная почта myslivtsova@gmail.com

Игнатова Галина Львовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Электронная почта igln@mail.ru

УДК: 616.314-053.

Результаты анализа стоматологической заболеваемости детского населения г. Челябинска

М. Г. Москвичева, О. И. Филимонова, Ю. А. Лыскова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Results of analysis of dental mortality in the children population of Chelyabinsk

M. G. Moskvicheva, O. I. Philimonova, Yu. A. Lyskova

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Предмет. Показатели стоматологической заболеваемости населения, особенно в детском возрасте, являются значимыми как в отдельных субъектах, так и в Российской Федерации в целом. Данные проведенных региональных популяционных обследований с целью выявления распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний у населения позволяют в дальнейшем разработать коммунальные программы профилактики, планировать объемы медицинской стоматологической помощи детскому населению, оценить комплексно, опираясь на большое количество полученных сведений, качество организации стоматологической помощи в регионе. **Цель.** Анализ стоматологической заболеваемости детей ключевых возрастных групп 3, 6, 12, 15 лет на основании сведений, полученных при проведении эпидемиологического обследования детского населения г. Челябинска в 2022г. по программе Национального медицинского исследовательского центра ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России в рамках сбора и анализа информации об уровне организации медицинской помощи в субъектах РФ, в том числе формирования прогнозных значений достижения показателей и результатов выполнения региональных проектов в ходе их реализации. **Методология.** Проведено эпидемиологическое обследование по критериям Всемирной организации здравоохранения (далее-ВОЗ). Для определения распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний у детей г.Челябинска применялась Карта ВОЗ (2013г.). Дети принимали участие в обследовании на основании информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство, данного родителями или иными законными представителями. Полученные данные обработаны в программе Microsoft Excel. **Результаты.** Показатели распространенности кариеса временных зубов у детей 3 лет 47%, у детей 6 лет 76,25% при интенсивности кариеса 1,56 и 4,1 соответственно. Показатели распространенности кариеса постоянных зубов у детей 6 лет - 16%, у детей 12 лет - 78,25%, у детей 15 лет- 94% при интенсивности кариеса 0,24, 2,81 и 5,1 соответственно. Признаки заболеваний пародонта выявлены у 34% 12-ти летних детей и 48% 15-ти летних детей. Выводы. Кариес зубов и заболевания пародонта являются распространенными стоматологическими заболеваниями среди детского населения г. Челябинска. Прослеживается тенденция к увеличению с возрастом распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний. Некариозные поражения твердых тканей зубов, а также поражения слизистой оболочки полости рта у детского населения при проведении стоматологического обследования учитывались, но составили менее 1%.

Ключевые слова: распространенность и интенсивность кариеса заболевания пародонта; стоматологические заболевания у детей.

Abstract. Subject. Indicators of dental morbidity in the population, especially in childhood, are significant both in individual subjects and in the Russian Federation as a whole. The data of the conducted regional population surveys to reveal the prevalence and intensity of dental diseases in the population allow to further develop communal prevention programs, to plan the volumes of medical stomatological aid to the child population, to evaluate comprehensively, relying on a large amount of the obtained data, the quality of the organization of stomatological aid in the region. **Objective.** To analyze the dental morbidity of children of age groups 3, 6, 12, 15 years old on the basis of data obtained during the epidemiological survey of the child population of Chelyabinsk in 2022 under the program of the National Medical Research Center of the A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia as part of the collection and analysis of information on the level of organization of medical care in the constituent entities of the Russian Federation, including the formation of forecast values of the achievement of indicators and the results of regional projects in the course of their implementation. **Methodology.** An epidemiological survey according to the criteria of the World Health Organization (WHO) was conducted. The WHO Map (2013) was used to determine the prevalence and intensity of dental diseases in children in Chelyabinsk. Children participated in the examination on the basis of informed voluntary consent for medical intervention given by parents or other legal representatives. The obtained data were processed in Microsoft Excel program. Results.

Prevalence rates of caries of temporary teeth in children 3 years old 47%, in children 6 years old 76.25% with caries intensity of 1.56 and 4.1 respectively. The prevalence of caries of permanent teeth in children 6 years - 16%, in children 12 years - 78.25%, in children 15 years - 94% with caries intensity 0.24, 2.81 and 5.1 respectively. Signs of periodontal disease were detected in 34% of 12-year-old children and 48% of 15-year-old children. Conclusions. Dental caries and periodontal diseases are common dental diseases among the pediatric population of Chelyabinsk. There is a tendency to increase with age the prevalence and intensity of dental diseases. Non-carious lesions of hard tissues of teeth, as well as lesions of oral mucosa in the pediatric population during dental examination were taken into account, but amounted to less than 1%.

Keywords: prevalence and intensity of caries; periodontal diseases; dental diseases in children.

ВВЕДЕНИЕ. Показатели стоматологической заболеваемости населения, особенно в детском возрасте, являются значимыми как в отдельных субъектах, так и в Российской Федерации в целом. Данные проведенных региональных популяционных обследований с целью выявления распространенности и интенсивности стоматологических заболеваний у детского населения позволяют в дальнейшем разработать коммунальные программы профилактики, планировать объемы медицинской стоматологической помощи детскому населению, позволяют взаимосвязанно оценить комплексно, опираясь на большое количество критериев, качество организации стоматологической помощи в регионе. В Российской Федерации эпидемиологические обследования детского населения проводились неоднократно (в 1998, 2008 и в 2015г.г.) и носили национальный характер [1, 2, 3]. Анализ полученных результатов позволяет учесть критерии заболеваемости, частоту встречаемости, определить наличие взаимосвязей, зависимость их развития от состояния организации медицинской помощи в регионе и в стране в целом.

Цель исследования: анализ стоматологической заболеваемости у детей в ключевых возрастных группах 3, 6, 12, 15 лет на основании сведений, полученных при проведении эпидемиологического обследования детского населения г. Челябинска в 2022г. по программе Национального медицинского исследовательского центра ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России в рамках сбора и анализа информации о состоянии организации медицинской помощи в субъектах РФ, в том числе проведения анализа и формирования прогнозных значений достижения показателей и результатов региональных проектов в ходе их реализации.

Материалы и методы. Эпидемиологическое обследование детей проводилось на основании критериев Всемирной организации здравоохранения, обозначенных в «Карте для оценки стоматологического статуса детей» (2013г) в пяти районах г. Челябинска: Центральном, Советском, Курчатовском, Калининском, Тракторозаводском. Обследованы дети, проживающие в указанных территориях и относящиеся к ГАУЗ ДГКБ №1, ГАУЗ ДГКП №8 им. Александра Невского, ГАУЗ ДГКП №1, ГАУЗ ДГБ №7 г. Челябинска. Всего обследовано 400 детей по 100 детей в возрастных группах от 3 до 4 лет, от 6 до 7 лет, от 12 до 13 лет, от 15 до 16 лет.

Для отображения стоматологического обследо-

вания применена модифицированная карта ВОЗ для детей [4]. Карта содержит персональную информацию о пациенте, отображает состояние стоматологического здоровья (наличие кариеса, травмы зубов, состояние пародонта и проявлений заболеваний слизистой оболочки полости рта). Флюороз не учитывался, так как Челябинская область не является эндемичным регионом по данному заболеванию. Содержание фтора в питьевой воде в г. Челябинск 0,23мг/л [1].

Оценку заболеваний кариесом проводили путем расчета интенсивности и распространенности стоматологических заболеваний, для детей с временным прикусом для временных зубов, со сменным прикусом – отдельно для постоянных и молочных зубов, с постоянным прикусом – для постоянных зубов.

Показатели кариеса определяются в соответствии с международными стандартами для оценки уровня и динамики поражения кариесом зубов у отдельного человека, группы лиц и населения в целом. В детском возрасте показатели поражения кариесом зубов определяют в каждой возрастной группе отдельно или в ключевых возрастных группах: 3, 5-6, 12 и 15 лет.

Распространенность кариеса зубов среди детского населения отражает количество лиц, имеющих кариес (хотя бы один кариозный, запломбированный или удаленный по поводу кариеса зуб), по отношению к общему количеству обследованных в процентах. Уровни распространенности: 1% – 30% – низкая; 31% – 80% – средняя; 81% – 100% – высокая

Интенсивность кариеса отражает количество пораженных кариесом зубов у ребенка: для временных зубов - индекс кп, для постоянных - КПУ (к, К - кариозный, п, П - пломбированный, У - удаленный). Для оценки интенсивности кариеса зубов у детского населения определяют средние значения индексов (в расчете на одного обследованного) в каждой возрастной группе. Индекс КПУ называют также критерием ВОЗ, так как он рекомендован ВОЗ для оценки поражения зубов кариесом при проведении массовых обследований населения. Индекс КПУ учитывает только те кариозные поражения, при которых нарушена целостность твердых тканей зубов (поверхностные, средние и глубокие кариозные поражения), и не учитывает начальные формы кариеса (очаговая деминерализация эмали). В зависимости от интенсивности кариеса у 12-летних детей различают уровни интенсивности кариеса у населения (табл. 1): очень низкий (КПУ 0-1),

Таблица 1

Уровни оценки интенсивности кариеса зубов по индексу КПУ у 12-ти летних детей по ВОЗ

Интенсивность	КПУ
очень низкая	0,0 - 1,1
низкая	1,2 - 2,6
средняя	2,7 - 4,4
высокая	4,5 - 6,5
очень высокая	6,6 и выше

низкий (КПУ 1,1-2,6), средний (КПУ 2,7-4,4), высокий (КПУ 4,5-6,6) и очень высокий (КПУ >6,6).[7]

Заболеваемость (прирост интенсивности кариеса) определяется как среднее количество зубов, в которых появились новые кариозные полости за определенный срок, например за год, в расчете на одного ребенка, имеющего кариес. Данный показатель используют при

планировании и прогнозировании потребности населения в стоматологической помощи, а также оценки эффективности проводимых профилактических мероприятий. Оценку состояния тканей пародонта путем регистрации признаков поражения «Коммунальным пародонтальным индексом» (CPI) и расчетом доли лиц, имеющих патологию. Дети участвовали в обследо-

Таблица 2

Распространенность и интенсивность кариеса зубов у детей

Возраст	Распространенность (%)	Интенсивность кариеса (к/К)	п/П	У	кп/КПУ
3 года	47	1,05	0,51		1,56
6 лет временные зубы	76	2,15	1,93		4,10
6 лет постоянные зубы	16	0,18	0,06	0	0,24
12 лет	78	1,58	1,15	0,08	2,81
15 лет	94	2,90	2,00	0,20	5,10

довании добровольно на основании данного предварительно родителями (иными законными представителями) информированного добровольного согласия на проведение стоматологического вмешательства. Полученные данные статистически обрабатывались в программе Microsoft Excel

Обсуждение. Наиболее значимыми заболеваниями челюстно-лицевой области и полости рта у детей являются кариес, его осложнения и заболевания пародонта. В таблице 2 представлены показатели интенсивности и распространенности кариеса, которые были выявлены

в ходе проведенного эпидемиологического обследования в г. Челябинске.

У 3-хлетних детей г. Челябинска выявлен достаточно высокий уровень распространенности кариеса временных зубов – 47% при средней интенсивности (индекс кп) 1,56. В структуре индекса компонент «к» преобладает и составляет 1,05, при этом компонент «п» составляет лишь 0,51, что почти в 2 раза меньше. Распространенность кариеса временных зубов у 6-летних детей составила 76% при средней интенсивности 4,1. Прирост интенсивности кариеса временных зубов

Таблица 3

Сравнительный анализ распространенности и интенсивности кариеса зубов у детей Челябинска и Екатеринбурга

Возраст	Распространенность (%) Челябинск	Распространенность (%) Екатеринбург	кп/КПУ Челябинск	кп/КПУ Екатеринбург
3 года	47	34,20	1,56	2,30
6 лет временные зубы	76	80,00	4,10	4,90
6 лет постоянные зубы	16	20,00	0,24	
12 лет	78	86,00	2,81	4,59
15 лет	94	96,00	5,10	6,50



Рисунок 1 Сравнительный анализ распространенности кариеса у детей г. Челябинска и г. Екатеринбурга

у детей 6 лет по сравнению с детьми 3-х лет составляет 2,54 или 163%. В структуре интенсивности преобладает компонент «к» и составляет 2,15, что в 1,4 раза превышает аналогичный средний показатель у 3-х летних детей. Компонент «п» составляет 1,93, что свидетельствует о высокой потребности 6-летних детей в стоматологической санации. Распространенность кариеса постоянных зубов у детей 6 лет в г. Челябинске составляет 16%. Индекс КПУ 0,24, в структуре которого компонент «к» составляет 0,18, «п» - 0,06, удаленных постоянных зубов у 6-летних детей не выявлено.

При этом по данным аналогичного эпидемиологического обследования детей г. Екатеринбург, проведенного в 2022 г. в рамках национального обследования распространенность кариеса у 3, 6, 12, 15-летних детей составила 34,2%, 80%, 20%, 86%, 96% соответственно при интенсивности $2,3 \pm 0,5$; $4,9 \pm 0,2$; $4,59 \pm 0,3$; $6,5 \pm 0,4$. В сравнении с ранее проведенными национальными эпидемиологическими обследованиями 2008 и 2015 годов отмечается неблагоприятная динамика и ухудшение основных показателей стоматологической заболеваемости. [5]

В таблице 3 представлен сравнительный анализ показателей распространенности и интенсивности ка-

риеса зубов временного и постоянного прикуса у декретированных групп детского населения Челябинска и Екатеринбурга на основании данных эпидемиологического обследования, проведенного в 2022г. (рисунок 1, 2).

Распространенность кариеса временных зубов у детей Челябинска составляет 47,0%, в то время как в Екатеринбурге этот показатель составляет лишь 34,2% (на 37% больше), но при этом интенсивность кариеса (индекс кп) в Екатеринбурге составляет 2,3, в Челябинске только 1,56, что в 1,5 раз меньше, что свидетельствует о меньшем количестве пораженных кариесом зубов у детей и о более широком охвате детского населения профилактической работой детскими стоматологами.

Остальные показатели превышают аналогичные, полученные в результате эпидемиологического обследования, проведенного в нашем регионе, несмотря на схожесть природных факторов, сопоставимого уровня содержания фтора в питьевой воде. Следовательно, можно сделать вывод, что на распространенность и интенсивность кариеса как постоянных, так и временных зубов значительное влияние оказывают иные факторы, способствующие возникновению кариозного процесса, в частности соблюдение правил индивиду-

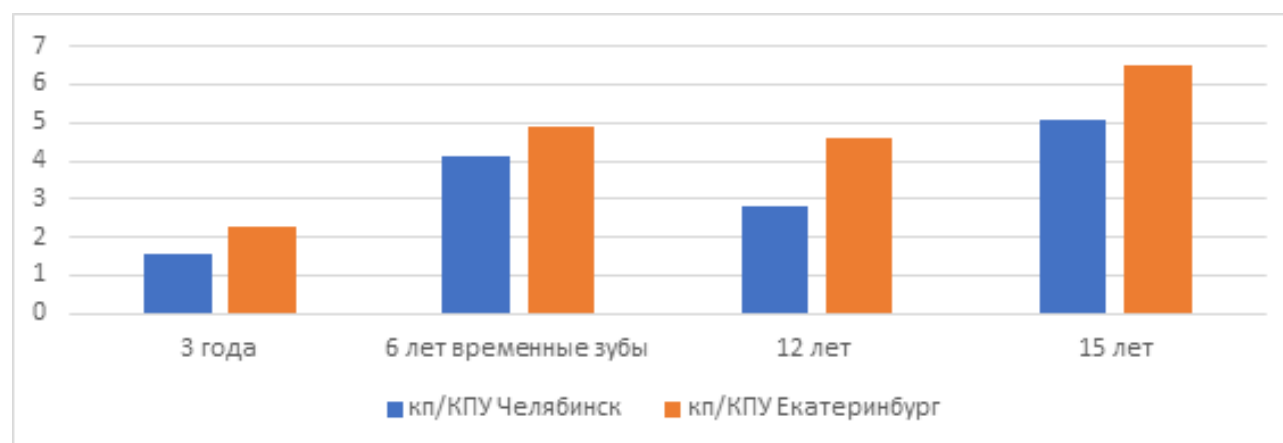


Рисунок 2 Сравнительный анализ интенсивности кариеса зубов у детей г. Челябинска и г. Екатеринбурга

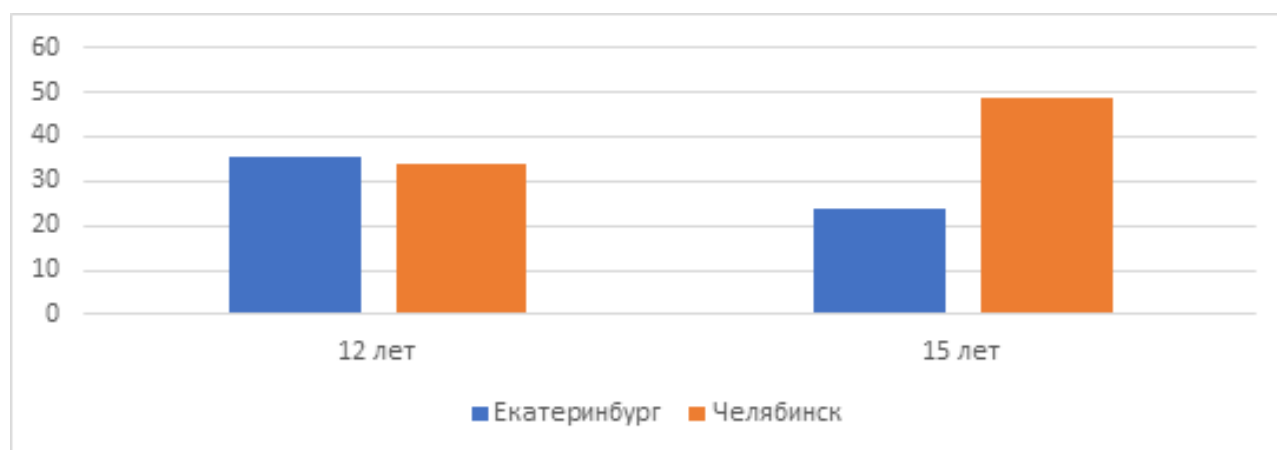


Рисунок 3 Сравнительный анализ распространенности заболеваний пародонта у детей Челябинска и Екатеринбурга

альной гигиены полости рта детьми, употребления в пищу продуктов, влияющих на развитие кариозного процесса, а также своевременность оказания медицинской стоматологической помощи детскому населению.

Признаки воспаления пародонта выявлены среди 12-летних детей в Екатеринбурге у 35,2% детей. Среди 15-летних этот показатель составил 24,0 %. [5]

Показатели распространенности заболеваний пародонта в Челябинске и в Екатеринбурге сопоставимы в 12-ти летнем возрасте. В то время как к 15-летнему возрасту распространенность заболеваний пародонта в г. Челябинске превышает аналогичный показатель, выявленный в г. Екатеринбурге в 2 раза. В Челябинске уровень стоматологического здоровья детей снижается с увеличением возраста ребенка.

Заключение. Таким образом, в Челябинске, как и в большинстве регионов России, наиболее распространенным является кариес зубов и его осложнения. При этом, распространенность и интенсивность этого заболевания растет с увеличением возраста.

Можно также предположить, что на показатели стоматологического здоровья детского населения Челябинска оказывают влияние не только недостаточная осведомленность или мотивация детского населения по соблюдению индивидуальной гигиены полости

рта, диеты с высоким содержанием легкодоступных для патологических микроорганизмов углеводов, употреблением сахаро- и кислотосодержащих напитков в детском и подростковом возрасте, но и недостаточный уровень обеспеченности детского населения стоматологической помощью, но и отсутствие региональной профилактической программы по стоматологии детского возраста.

Как показали результаты проведенного обследования, большая часть детского населения недостаточно качественно, правильно и регулярно ухаживает за полостью рта. В условиях высокой стоматологической заболеваемости детского населения особую актуальность приобретает возможность целенаправленного снижения уровня стоматологических заболеваний путем разработки и реализации комплексной программы (охватывающей вопросы организации и проведения профилактических мероприятий, лечение кариеса, его осложнений и воспалительных заболеваний пародонта). Стоит обратить особое внимание, что указанные мероприятия предусматривают совместную работу системы здравоохранения, образования и общественного питания. [6] Чем меньше возраст ребенка, тем эффективнее первичная профилактика и больше возможности предупредить осложнения кариеса. [10]

Литература

1. Стоматологическая заболеваемость населения России / под ред. Проф. Э. М. Кузьминой – Москва: Информэлектро, 1999. – 172 с.
2. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние твердых тканей зубов. Распространенность зубочелюстных аномалий. Потребность в протезировании / под редакцией проф. Э. М. Кузьминой. – Москва: МГМСУ, 2009. – 164 с.
3. Стоматологическая заболеваемость населения России. Состояние тканей пародонта и слизистой оболочки рта / под редакцией проф. О. О. Янушевича. – Москва: МГМСУ, 2008. – 160 с.
4. World health organization. Oral health surveys basic methods, 5th ed., WHO Geneva, 2013, 125 p.
5. Иощенко Е. С., Иванова Е. Е., Ворожцова Л. И., Портнягин А. В., Брусницына Е. В., Закиров Т. В., Ожгихина Н. В., Шишмарева А. С., Бимбас Е. С. Основная стоматологическая заболеваемость детского населения г. Екатеринбурга и Свердловской области // Проблемы стоматологии. 2023. № 4. С. 97-102. DOI: <https://doi.org/10.18481/2077-7566-2022-18-4-97-102>
6. Приказ МЗ РФ от 30 декабря 2003 г. N 620 «Об утверждении протоколов "Ведения детей, страдающих стоматологическими заболеваниями"» с. 1
7. Детская терапевтическая стоматология / под ред. Леонтьева В. К., Кисельниковой Л. П. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - С. 449 (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-6173-0
8. Маслак Е.Е., Онищенко Л.Ф., Соболева С.Ю. Клинико-экономический анализ программ профилактики кариеса методом математического моделирования // Стоматология детского возраста и профилактика, 2020. № 5. С. 205-209.

9. Кисельникова Л.П. и др. Динамика поражаемости кариесом временных и постоянных зубов у детей в возрасте 3-13 лет г. Москвы // Стоматология детского возраста и профилактика, 2015. Т. 14. № 3. - С. 3-7.

10. Л. П. Кисельникова, А. Г. Золотуский, Е. Н. Фадеева, Р. В. Карасева Особенности санации полости рта детей младшего возраста в условиях седации с сохраненным сознанием//Российский медицинский журнал 2012 №4. С. 30-32.

Сведения об авторах

Москвичева Марина Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, проректор по непрерывному образованию и региональному развитию ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; +7 (351) 240-20-20, доб.1107 электронная почта: kanc@chelsma.ru, ozofpdpo@mail.ru

Филимонова Ольга Ивановна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии и ортодонтии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 38Б; телефон +7 (351) 262-72-82; электронная почта: ortokafedra@mail.ru

Лыскова Юлия Анатольевна, ассистент кафедры терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 38Б; телефон +7 (351) 260-75-54; электронная почта: lyskova-stom@mail.ru

УДК 616.65-006.6-089.8:159.96

Оценка личностных характеристик, качества жизни и картины мира у пациентов с злокачественными новообразованиями предстательной железы после хирургического варианта лечения

К. Э. Рзаева², У. А. Усевич², А. А. Жилова², А. В. Важенин², А. И. Кузнецова²,
М. Н. Миронченко², Д. А. Циринг^{1,3}, И. В. Пономарёва^{1,3,4}, Я. Н. Пахомова^{1,4}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский «Томский государственный университет» Минобрнауки России, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

³ Уральский филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации» Минобрнауки России, Челябинск, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет» Минобрнауки России, Челябинск, Россия

Assessment of personal characteristics, quality of life and worldview in patients with malignant neoplasms of the prostate gland after surgical treatment

К. Е. Rzaeva², U. A. Usevich², A. A. Zhilova², A. V. Vazhenin², A. I. Kuznetsova²,
M. N. Mironchenko², D. A. Tsiring^{1,3}, I. V. Ponomareva^{1,3,4}, Ya. N. Pakhomova^{1,4}

¹ National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

² South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

³ Ural Branch of the Financial University under the Government of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

⁴ Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Одним из современных направлений развития медицины и науки в настоящее время является изучение и развитие технологий, направленных на улучшение качества жизни пациентов и удовлетворенность медицинской помощью. В то же время, уровень качества жизни у пациентов со злокачественным новообразованием предстательной железы на фоне растущей заболеваемости (выявляемости), является одним из ведущих направлений для оценки деятельности системы здравоохранения на местном и региональном уровне. Особое внимание уделяется методам радикального лечения, которые в определённой клинической ситуации имеют равновысокие показатели отдалённой без рецидивной и общей выживаемости, такие как хирургическое и лучевое лечение. В связи с чем данная работа имеет высокую актуальность и отражает уровень удовлетворенности, а также качества жизни пациентов за весь период наблюдения. **Цель исследования** – дать оценку личностных характеристик, качества жизни и картины мира у пациентов с злокачественными новообразованиями предстательной железы после хирургического варианта лечения. **Материал и методы.** Объект исследования: данные истории болезни 92 пациентов с раком предстательной железы после хирургического лечения. Критерии включения: гистологически верифицированный рак предстательной железы, нераспространенные стадии опухолевого процесса, отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний, завершенность основного этапа радикальной терапии. **Результаты и выводы.** Получен перечень психологических предикторов, связанных с благоприятным или неблагоприятным течением болезни у пациентов с раком предстательной железы. Данные психологические характеристики могут характеризовать реабилитационный потенциал, ассоциируясь с возможностями восстановления после противоопухолевого лечения. Благоприятное течение рака предстательной железы по сравнению с неблагоприятным связано с выраженным мотивационным компонентом самостоятельности, сниженными интернальностью в области профессиональной деятельности и конфронтацией и/или избеганием, а также оптимально реалистичной картиной мира, включающей невысокий уровень убеждения о контроле, высокую вовлеченность и невысокий уровень оптимизма.

Ключевые слова: злокачественное новообразование предстательной железы; онкопатология; первичное звено; качество жизни; своевременность оказания помощи; хирургическое лечение.

Abstract. One of the modern directions in the development of medicine and science is currently the study and development of technologies aimed at improving the quality of life of patients and satisfaction with medical care. At the same time, the level of quality of life in patients with malignant neoplasms of the prostate against the backdrop of increasing morbidity (detection) is one of the leading areas for assessing the performance of the healthcare system at the local and regional level. Particular attention is paid to radical treatment methods, which in a certain clinical situation have equally high rates of long-term relapse-free and overall survival, such as surgical and radiation treatment. In this connection, this work is highly relevant and reflects the level of satisfaction, as well as the quality of life of patients over the entire observation period. The purpose of the study is to assess the personal characteristics, quality of life and worldview in patients with malignant neoplasms of

the prostate gland after surgical treatment. Material and methods. Object of study: medical history data of 92 patients with prostate cancer after surgical treatment. Inclusion criteria: histologically verified prostate cancer, non-advanced stages of the tumor process, absence of significant concomitant diseases, completion of the main stage of radical therapy. Results and conclusions. A list of psychological predictors associated with a favorable or unfavorable course of the disease in patients with prostate cancer was obtained. These psychological characteristics can characterize the rehabilitation potential, being associated with the possibilities of recovery after antitumor treatment. A favorable course of prostate cancer compared to an unfavorable one is associated with a pronounced motivational component of independence, reduced internality in the field of professional activity and confrontation and/or avoidance, as well as an optimally realistic picture of the world, including a low level of control beliefs, high involvement and a low level of optimism.

Keywords: malignant neoplasm of the prostate gland; oncopathology; primary link; quality of life; timeliness of care; surgical treatment.

Информация о конфликте интересов: конфликта интересов нет.

Введение. Актуальность данной проблемы растет диаметрально росту онкологических заболеваний в стране. Согласно данным Минздрава, в 2021 году в России было зафиксировано 556 036 пациентов со злокачественными новообразованиями — почти на 84 000 меньше, чем годом ранее. Больше всего снизилось количество больных, у которых диагностировали рак ободочной и прямой кишки, — меньше на 11 700 пациентов, с раком молочной железы — на 11 000 пациентов, с раком предстательной железы зарегистрировано 1,3 млн новых случаев заболевания и 359 тыс. смертей, в связи с чем данный тип рака был 2-м по распространенности злокачественным новообразованием (ЗНО) и 5-й по значимости причиной смерти от ЗНО у мужчин во всем мире. При этом, специалисты отмечают, что в 2022-м показатель снова вырос — до почти 791 000 случаев в год. Выросло и число диагнозов, поставленных на поздних стадиях. В связи с этим остро встает вопрос психоэмоциональном состоянии пациентов со злокачественными новообразованиями, а именно с раком предстательной железы, после проведенного хирургического лечения.

Цель исследования — дать оценку личностных характеристик, качества жизни и картины мира у пациентов с злокачественными новообразованиями предстательной железы после хирургического варианта лечения

Задачи: 1. Проанализировать качество жизни пациентов с злокачественными новообразованиями предстательной железы после хирургического лечения. 2. Определить личностные характеристики и предикты заболевания у пациентов с раком предстательной железы в зависимости от варианта течения. 3. Оценить выраженность боевого синдрома у пациентов с благоприятным/не благоприятным течением рака предстательной железы. 4. Дать оценку данных опросника EORTC-QLQ по оценке качества жизни больных РПЖ в течение последней недели

Материал и методы. Объект исследования: данные истории болезни пациентов с раком предстательной железы после хирургического лечения. Предмет исследования: анализ клинических случаев. Тип исследования: нерандомизированное, одномоментное, ретроспективное/проспективное исследование. Метод

выборки: сплошной Критерии включения: гистологически верифицированный РПЖ, нераспространенные стадии опухолевого процесса, отсутствие выраженных сопутствующих заболеваний, завершенность основного этапа радикальной терапии. Место исследования: ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Челябинск».

Литературный обзор. Рак предстательной железы (РПЖ) во всем мире занимает лидирующие позиции в структуре онкозаболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) среди мужчин. Значительные экономические затраты, связанные с лечением этой патологии, а также инвалидизация мужского населения указывают на необходимость разработки мероприятий, направленных на профилактику и раннее выявление РПЖ.

РПЖ — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль в структуре онкологической заболеваемости (2-е место) и смертности (6-е место) среди мужского населения. В 2018 г. его доля в структуре ЗНО составила 14%, смертности — 6% [1]. По мнению многих авторов, к 2030 г. произойдет удвоение числа случаев РПЖ, поскольку темпы роста заболеваемости достигают 3% в год. Кроме того, растет и смертность от РПЖ. В XX веке ЗНО предстательной железы стали одной из основных причин смерти мужчин от злокачественных опухолей.

В 1997 г. число заболевших ЗНО по всему миру превысило отметку 92 млн, из них РПЖ — 460 тыс. При этом от рака умерли 62 млн заболевших, из которых у 235 тыс. причиной смерти был РПЖ. В ряде стран Европы (Дания, Ирландия, Швеция) стандартизованный показатель смертности достиг 18—20,5 на 100 тыс. мужчин [2].

Также эпидемиологические исследования выявили, что в Европе и США ЗНО предстательной железы встречаются чаще, чем в развивающихся странах. Лидируют по этому показателю США: в структуре заболеваемости страны РПЖ занимает 2-е место, а в смертности от онкозаболеваний — 3-е. В свою очередь, заболеваемость РПЖ у афроамериканцев выше, чем у представителей «белой» расы, и составляет 116 на 100 тыс. населения в год.

Значительные международные различия в уровнях заболеваемости РПЖ показывают степень распространенности скрининга на ПСА в той или иной стране, который позволяет выявить бессимптомные формы РПЖ, способные оставаться незамеченными на протяжении всей жизни человека [6, 7]. Распространенность РПЖ в странах, где население привержено к «западному» образу жизни, превышает аналогичный показатель в азиатских странах в 10—15 раз. [8].

Удельный вес РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России увеличился с 1,5% в 1998 г. до 8,2% в 2020 г., что соответствует 4-му месту после ЗНО органов дыхания, желудка, кожи [9, 10]. Показатель смертности населения РФ от РПЖ также возрос с 11,32 до 16,39 на 100 тыс., при этом среднегодовой темп прироста составил 11,3% [11].

В структуре смертности мужчин от ЗНО в возрасте старше 70 лет доля РПЖ составляет более 14%, что соответствует 2-му месту (после ЗНО трахеи, бронхов и легкого), в возрасте от 60 до 69 лет — 6,2% случаев [2].

Начиная с XXI века, наблюдается рост частоты РПЖ среди мужского населения сравнительно молодого возраста, что не может не влиять на увеличение смертности в этой группе населения [3]. Благодаря внедрению скрининга РПЖ (диагностика с помощью ПСА) в последние годы существенно снизился средний возраст больных с впервые выявленным РПЖ, однако средний возраст смерти при ЗНО предстательной

железы длительное время остается без изменений [4]. Высокая доля запущенных случаев в структуре впервые выявленной патологии (около 70%) указывает на значительное количество недоучтенного РПЖ за счет местнолокализованной формы заболевания, а следовательно, заниженного показателя заболеваемости [5].

Характеристика участников исследования. В исследуемой группе у всех участников (n= 92) гистологически подтвержден диагноз злокачественного образования предстательной железы. Социологические и клинические характеристики представлены в таблице 1.

Все пациенты на момент обследования уже получили вариант лечения в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями и проходили наблюдение в онкополиклинике ГАУЗ ЧОКЦОиЯМ (г. Челябинск), либо получали дополнительную терапию в случае прогрессирования заболевания. В исследуемой группе у 52 человек (56,16 %) была отмечена стабилизация процесса, прогрессирование у 22 человек (23,76%), ПСА рецидив (без других клинических признаков) 10 человек (11,18%), генерализация выявлена у 4 (4,32%), ремиссия 21 человека (22,68%). Общая выживаемость 1 года в группе составила 73 человек (78,84%), 2 года – 52 человека (56,16%). Причиной смерти 19 (20,52%) пациентов стало прогрессирование заболевания.

Опрос пациентов проводился после консультации

Таблица 1

Клинические характеристики участников исследования (n=92)

Характеристики	N (%)
Гистологическое строение опухоли:	
G1	38 (41,3%)
G2	44 (47,52%)
G3	10 (11,18%)
Оценка дифференцировки рака:	
Индекс Глисона 7 (3+4)	69 (74,52%)
Индекс Глисона 8 (4+4)	23 (25,48%)
Возраст:	
До 60 лет	18 (19,44%)
61-70 лет	43 (46,44%)
71-80 лет	22 (23,76%)
старше 81 года	9 (9,72%)
Размеры опухоли и ее прорастание в соседние ткани и органы:	
T 1	11 (11,88%)
T 2	37 (39,96%)
T 3	29 (31,32%)
T 4	15 (16,2%)
Стадии заболевания:	
Ранние стадии заболевания (1-2 стадии)	62 (66,96%)
Поражение костей (3-4 стадии)	30 (32,4%)

Таблица 2

Средние значения базисных убеждений у мужчин с раком предстательной железы

Базисные убеждения	Средние значения (стандартное отклонение)		
	Мужчины с благоприятным течением рака предстательной железы	Мужчины с неблагоприятным течением рака предстательной железы	Нормативные значения
Доброжелательность окружающего мира	35,1 (4)	36,4 (6,9)	31,9 (5,1)
Справедливость	22,2 (4,6)	23 (4)	22,6 (3,6)
Образ Я	26,4 (3,6)	28,5 (6,6)	25,2 (3,2)
Удача	29,9 (6,7)	31,2 (5,5)	27,3 (3,3)
Убеждение о контроле	24,1 (5,7)	26,6 (3,8)	25,9 (3,6)

онколога и подтверждения течения заболевания (ремиссия, стабилизация, генерализация, рецидив, прогрессирование) при помощи стандартного объема лабораторно-инструментальных методов обследования у пациентов с диагнозом рак предстательной железы в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями.

Результаты исследования. Проведено проспективное исследование субъектных и личностных характеристик у мужчин с раком предстательной железы с различным течением болезни. В таблицах 2-5 представлены средние значения психологических характеристик у мужчин с раком предстательной железы, а также референтные значения диагностических методик.

Согласно полученным данным, мужчины с раком предстательной железы неблагоприятного течения имеют более позитивное мировоззрение наряду с более высокими показателями базовых мировоззренческих представлений по сравнению с мужчинами с благоприятным течением заболевания. Респонденты

с неблагоприятным прогнозом по заболеванию (прогрессирование, рецидив, генерализация) убеждены в своем везении, справедливости и доброжелательности мира, позитивном представлении о себе; они твердо верят в возможность контроля над происходящим. При сравнении полученных показателей с нормативными значениями установлено, что независимо от прогноза заболевания мужчины с РПЖ более убеждены в безопасности мира, его дружелюбии, склонны к уверенности в том, что они удачливые.

Ссылаясь на полученные данные, можно отметить, что мужчины с диагнозом «рак предстательной железы» с благоприятным прогнозом чаще прибегали к конфронтационному подходу в решении проблем. Кроме того, с одной стороны, они использовали копинг-стратегию избегания, с другой стороны, планировали шаги по решению возникающих проблем. Респонденты с неблагоприятным прогнозом, справляясь со стрессом, прибегали к принятию на себя ответственности, а также поиску социальной поддержки и дистанцированию от проблем.

Таблица 3

Средние значения показателей стратегий совладающего поведения у мужчин с раком предстательной железы

Копинг-стратегии	Средние значения (стандартное отклонение)		
	Мужчины с благоприятным течением рака предстательной железы	Мужчины с неблагоприятным течением рака предстательной железы	Нормативные значения
Конфронтационный копинг	9,6 (3)	8,2 (3)	8,9 (2,7)
Дистанцирование	8,4 (3)	9,2 (2,6)	8,6 (3)
Самоконтроль	12,8 (4,8)	12,5 (3,9)	13,6 (3)
Поиск социальной поддержки	10,5 (4,6)	11,1 (7,3)	10,6 (3,1)
Принятие ответственности	7,1 (1,9)	7,5 (2,6)	7,3 (2,1)
Бегство-избегание	10,8 (3,4)	9,9 (4,1)	10,5 (3,5)
Планирование решения проблем	12,3 (3,9)	11,7 (3,7)	12,7 (2,8)
Положительная переоценка	12 (5,7)	11,6 (4,1)	12,3 (3,4)

Таблица 4

Средние значения показателей качества жизни у мужчин с раком предстательной железы

Показатели качества жизни	Средние значения		
	Мужчины с благоприятным течением рака предстательной железы	Мужчины с неблагоприятным течением рака предстательной железы	Нормативные значения
Физическое функционирование (PF)	60	60	77
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	52,2	20,3	53,8
Интенсивность боли (BP)	62,8	49,9	61,3
Общее состояние здоровья (GH)	49,2	44,1	56,5
Жизненная активность (VT)	49,1	48,2	55,1
Социальное функционирование (SF)	62,5	69,5	69,6
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	54,5	36,4	57,2
Психическое здоровье (MH)	62,1	57	58,8

Шкалы RP и RE отражают роль физических и эмоциональных проблем в ролевом функционировании человека. При неблагоприятном течении болезни и состояния здоровья мужчин с раком предстательной железы их эмоциональное состояние значительно снижает продуктивность решения повседневных задач, снижает работоспособность. Респонденты этой группы показали низкие значения показателей качества жизни по сравнению с респондентами с благоприятным течением, за исключением Шкалы социального функционирования. Указанная шкала оценивает уровень удовлетворенности своей активностью в социальных контактах, общении. Мужчины с благоприятным прогнозом склонны к ограничению социальных контактов, что связано с их физическим и эмоциональным состоянием. В целом можно сказать, что наряду с общим снижением в обеих группах,

ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным и физическим состоянием у пациентов с неблагоприятным течением выявлено более низкое отклонение данных показателей, коррелирующего с показателем интенсивности болевого синдрома и общим состоянием здоровья. В свою очередь возможность применения дополнительных методик терапии сопровождения (медикаментозной, не медикаментозной) с точкой приложения на данные показатели представляется перспективной у данной группы пациентов.

Учитывая, что нормативное значение субъективного контроля эквивалентно 5,5 стенов, можно отметить, что мужчины с раком предстательной железы имеют экстернальный локус контроля: они склонны приписывать жизненные события и явления внешним обстоятельствам, в частности судьбе, удаче, помощи

Таблица 5

Средние значения показателей субъективного контроля у мужчин с раком предстательной железы

Показатели субъективного контроля	Средние значения (стандартное отклонение)	
	Мужчины с благоприятным течением рака предстательной железы	Мужчины с неблагоприятным течением рака предстательной железы
Общая интернальность	12,2 (4)	14,5 (4)
Интернальность в области достижений	4 (5)	4,2 (5)
Интернальность в области неудач	- 0,6 (3)	2,5 (4)
Интернальность в области семейных отношений	- 1,3 (2)	0,8 (3)
Интернальность в области производственных отношений	7,9 (7)	6,2 (6)
Интернальность в области межличностных отношений	0,6 (5)	1 (5)
Интернальность в области здоровья и болезни	0,5 (3)	0,4 (3)

Таблица 6

Средние значения показателей жизнестойкости у мужчин с раком предстательной железы

Показатели жизнестойкости	Средние значения (стандартное отклонение)		
	Мужчины с благоприятным течением рака предстательной железы	Мужчины с неблагоприятным течением рака предстательной железы	Нормативные значения
Вовлеченность	26,6 (11,5)	17,5 (12,5)	37,6 (8)
Контроль	24,8 (8,4)	23,8 (8,8)	29,1 (8,4)
Принятие риска	15,6 (5,8)	16,4 (8,1)	13,9 (4,3)
Жизнестойкость	67 (18,6)	57,8 (21,5)	80,7 (18,5)

со стороны. Исключением из этой тенденции является шкала интернальности в области производственных отношений, в которой наблюдается больше внутреннего локуса. Таким образом, респонденты склонны придавать большее значение собственным усилиям, считать свои действия причиной успеха и неудачи.

На основании полученных данных можно отметить, что у мужчин с раком предстательной железы жизнестойкость была выражена в меньшей степени по сравнению с нормативными значениями шкал. Говоря об отдельных показателях жизнестойкости, можно обнаружить, что «Вовлеченность» как убежденность в необходимости участия выше у мужчин с благоприятным течением болезни, чем у мужчин с неблагоприятным прогнозом. Показатель «Принятие риска» отражает убеждение человека в том, что жизненные события способствуют развитию и получению нового ценного опыта. Участники исследования с раком предстательной железы имеют более высокий уровень принятия риска по сравнению с другими показателями жизнестойкости, что может быть связано с жизненной ситуацией респондентов, то есть борьбой с опасным для жизни заболеванием.

Далее с помощью дискриминантного анализа (пошаговый метод, Лямбда Уилкса) был определен перечень дискриминантных переменных классифицирующих выборку мужчин с благоприятным и неблагоприятным течением рака предстательной железы, а также произведена оценка их вклада. Итак, в дискриминантное уравнение были включены следующие психологические переменные:

1) Вовлеченность ($p=0,039$) как показатель жизнестойкости, характеризующийся убеждением, что мир вокруг великодушен, интересен и стоит включаться в процессы, происходящие вокруг, чтобы получить максимальную пользу;

2) Интернальность в сфере неудач ($p=0,003$), которое проявляется в развитом чувстве субъективного контроля по отношению к отрицательным событиям и ситуациям, в склонности обвинять самого себя в разнообразных неудачах, неприятностях и страданиях;

3) Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием ($p=0,001$), связанное с влиянием фи-

зического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей;

4) Социальная желательность ($p=0,001$), проявляющаяся в стремлении давать социально одобряемые ответы на вопросы психодиагностических опросников;

5) Убеждение о контроле ($p=0,001$), как наличие стремления контролировать происходящее вокруг.

Дискриминантная функция, состоящая из вышеперечисленных переменных, объясняет 100% дисперсии, а также при $\lambda=0,472$ и $p=0,001$, указывает на то, что набор дискриминантных переменных обладает хорошей предсказательной способностью.

Согласно полученным данным, благоприятное течение рака предстательной железы по сравнению с неблагоприятным течением связано с такими характеристиками личности, как высокая вовлеченность ($M=26,6$), экстернальность в сфере неудач ($M=-0,6$), отсутствие ограничений повседневной жизни физическим состоянием ($M=52,2$), ориентация давать социально желательные ответы ($M=7,12$) и низкое значение убеждения о контроле ($M=24,1$). Кроме того, оценив коэффициенты канонической дискриминантной функции, мы можем сказать, что наибольший вклад в природу течения рака предстательной железы вносит вовлеченность (1,018), Интернальность в области неудач (-0,717) и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (0,599). Данная совокупность переменных объясняет 100% дисперсии и обладает хорошей предсказательной способностью ($\lambda=0,498$ и $p=0,001$). Наибольший вклад в особенности протекания рака предстательной железы вносит мотивационный компонент личностной беспомощности / самостоятельности (1,012), жизненная ориентация (0,394) и ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (-0,375).

Проанализировав средние значения переменных, вошедших в дискриминантное уравнение, можно сделать вывод о том, что благоприятное течение рака предстательной железы по сравнению с неблагоприятным связано со сниженным оптимизмом ($M=68,17$) мужчин с РПЖ, с отсутствием ограничений в выполнении повседневной работы, обусловленных ухудшением эмоционального состояния ($M=54,5$), выраженным моти-

вационным компонентом самостоятельности ($M=2,45$), сниженными интернальностью в области профессиональной деятельности ($M=7,9$) и дистанцированием ($M=8,4$). Данные согласуются с ранее полученными результатами. В отношении здоровья и болезни все участники исследования обладают экстернальным locus контроля, так как считают ответственными за собственное здоровье и самочувствие внешние обстоятельства (случай, другие люди и т. д.).

Заключение. В основе современных технологий реабилитации онкологических больных лежит биопсихосоциальный подход. Лечение и реабилитация онкологического пациента включает и психологическую поддержку, так как большинство онкологических больных испытывают страхи, тревогу, стресс, во многих случаях депрессию и другие психологические проблемы. В данном исследовании нами представлен анализ психологических характеристик мужчин с раком предстательной железы с различным течением заболевания, а также соотнесение психологических особенностей с референтными значениями нормы. Полученные в ходе анализа психологические переменные могут лечь в основу психологической реабилитации как направления реабилитации в целом. Психологические характеристики, изученные в данном исследовании, связанные с течением болезни, могут стать психотерапевтически-

ми мишенями для психологов из междисциплинарной команды, работа которой направлена на улучшение качества жизни и результатов терапии пациентов данной категории. Перспективой исследования является психологическая интервенция, направленная на оптимизацию изученных психологических особенностей личности онкологического больного с диагнозом – рак предстательной железы.

Таким образом, в ходе исследования нами получен перечень психологических предикторов, связанных с благоприятным или неблагоприятным течением болезни у пациентов с раком предстательной железы. Данные психологические характеристики могут характеризовать реабилитационный потенциал, ассоциируясь с возможностями восстановления после противоопухолевого лечения.

Так же, можно сделать вывод, что благоприятное течение рака предстательной железы по сравнению с неблагоприятным связано с выраженным мотивационным компонентом самостоятельности, сниженными интернальностью в области профессиональной деятельности и конфронтацией и/или избеганием, а также оптимально реалистичной картиной мира, включающей невысокий уровень убеждения о контроле, высокую вовлеченность и невысокий уровень оптимизма.

Литература

1. Кульченко Нина Геннадьевна, Толкачев Александр Олегович Рак предстательной железы в 21 веке. Обзор литературы // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2017. №6 (30).
2. Сомов А.Н., Суслин С.А. Рак предстательной железы. Эпидемиология, факторы риска и раннее выявление. Профилактическая медицина. 2020;23(3):149-155.
3. Воздвиженский, М. О. Отдаленные онкологические результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска (Т3) / М. О. Воздвиженский, А. Л. Горбачев, Р. М. Исаргапов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2021. – Т. 16, № 3(93). – С. 5-10. – EDN EQNACW.
4. Эффективность различных видов радикальной простатэктомии у пациентов с локализованным раком предстательной железы / М. В. Шамин, П. С. Кызласов, Е. В. Помешкин, Е. А. Безруков // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 49-57. – DOI 10.17650/1726-9776-2022-18-1-49-57. – EDN JCVIPR.
5. Голдыцкий, С. О. Оценка качества жизни пациентов после радикального лечения рака предстательной железы / С. О. Голдыцкий, П. Д. Демешко, С. А. Красный // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 275-286. – DOI 10.29235/1814-6023-2020-17-3-275-286. – EDN VGWPZW.
6. Головачев, С. В. Качество жизни пациентов с раком предстательной железы / С. В. Головачев, Э. К. Макимбетов // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 257-260. – DOI 10.20310/1810-0198-2017-22-2-257-260. – EDN YOYCPR.
7. Осипов, О. В. Качество жизни пациентов после радикального лечения локализованного рака предстательной железы / О. В. Осипов, А. В. Карякин // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2013. – № 13-4. – С. 17. – EDN RWVOD.
8. Качество жизни пациентов после радикальной простатэктомии по поводу выявленного в ходе скрининга локализованного рака предстательной железы / С. А. Семенов, С. А. Красный, Д. Т. Тарендь, С. Л. Поляков // Онкологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 2(46). – С. 18-24. – EDN YYJOL.
9. Оценка качества жизни пациентов при лечении распространенных форм рака предстательной железы / И. В. Чернышев, Ю. В. Самсонов, А. А. Жернов, О. В. Осипов // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2018. – № 34. – С. 62-63. – EDN KYOVGJ.
10. Результаты лечения больных раком предстательной железы высокого риска: мультицентровой анализ / С. А. Рева, А. К. Носов, В. Д. Король [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С. 36-42. – DOI 10.29188/2222-8543-2020-12-3-36-42. – EDN JLQDJM.
11. Рак предстательной железы в условиях ограниченных возможностей / Б.Я. Алексеев, Б. Томбаль, А.А. Кельн и др. // Онкоурология. – 2021. – Т.17, №4. – С.112-114. – Библиогр.: 3 назв.

Сведения об авторах

Рзаева Карина Элдариевна, студент 6 курса ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, телефон +7 (351) 240-20-20, электронная почта ms.karina.rzaeva@mail.ru

Усевич Ульяна Алексеевна, студент 6 курса ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта uu26062013@yandex.ru;

Жилова Анастасия Анатольевна, студент 6 курса ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта zhilova.00@mail.ru

Миронченко Марина Николаевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта thoraxhir@mail.ru

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Циринг Диана Александровна, д-р психол. наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; директор, Уральский филиал ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации»

Электронная почта L-di@yandex.ru

Кузнецова Анна Игоревна, канд. мед. наук, доцент, зав. учебной частью кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта ann_rad@mail.ru

Пономарева Ирина Владимировна, канд. психол. наук, доцент, старший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; зав. кафедрой, ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»; зам. директора, Уральский филиал ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации»

Электронная почта ivp-csu@yandex.ru

Пахомова Яна Николаевна, канд. психол. наук, старший научный сотрудник, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»; доцент, ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет»

Электронная почта sizova159@yandex.ru

УДК: 616.36-004-06:616.32/33-007.64-005.1-08

Современные концепции профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени (по материалам консенсусной конференции BAVENO VII, октябрь 2021 г.)

Д. В. Гарбузенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Contemporary concepts of prevention and treatment of gastroesophageal variceal bleeding in liver cirrhosis patients (based on the BAVENO VII consensus conference materials, October 2021)

D. V. Garbuzenko

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Цель обзора. Описать современные концепции профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) у больных циррозом печени (ЦП) в соответствии с рекомендациями консенсусной конференции Baveno VII. **Основные положения.** При отсутствии клинически значимой портальной гипертензии для первичной профилактики кровотечений из ВРВПиЖ целесообразно этиологическое и неэтиологическое лечение ЦП, тогда как её наличие служит показанием к назначению неселективных β -адреноблокаторов (НСББ), среди которых препаратом выбора является карведилол. НСББ, а также эндоскопическое лигирование (ЭЛ) и трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС) могут быть применены с целью профилактики рецидивов кровотечений из ВРВПиЖ. Для лечения острых кровотечений из ВРВПиЖ рекомендованы фармакотерапия вазоактивными препаратами (терлипрессин, соматостатин, октреотид), ЭЛ, эндоваскулярные методики и ТИПС. **Заключение.** Объективная и точная стратификация риска кровотечений из ВРВПиЖ позволит разработать индивидуальные стратегии их профилактики и лечения, что улучшит прогноз и выживаемость больных ЦП.

Ключевые слова: цирроз печени; портальная гипертензия; кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка; профилактика; лечение.

Abstract. Objective. To describe contemporary concepts of prevention and treatment of gastroesophageal variceal bleeding in liver cirrhosis patients according to the Baveno VII consensus conference recommendations. **Key points.** In the absence of clinically significant portal hypertension, etiological and non-aetiological therapies of liver cirrhosis is advisable for the primary prevention of gastroesophageal variceal bleeding, whereas its presence serves as an indication for the administration of non-selective β -blockers, among which carvedilol is the drug of choice. Non-selective β -blockers, as well as endoscopic variceal ligation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt can be used to prevent recurrence of gastroesophageal variceal bleeding. Pharmacotherapy with vasoactive drugs (terlipressin, somatostatin, octreotide), endoscopic variceal ligation, endovascular techniques and transjugular intrahepatic portosystemic shunt are recommended for the treatment of acute gastroesophageal variceal bleeding. **Conclusions.** Objective and accurate stratification of the risk of gastroesophageal variceal bleeding will allow to develop individual strategies for their prevention and treatment, which will improve the prognosis and survival of liver cirrhosis patients.

Keywords: liver cirrhosis; portal hypertension; gastroesophageal variceal bleeding; prevention; treatment.

ВВЕДЕНИЕ. Цирроз печени (ЦП) представляет собой конечную стадию многих хронических заболеваний печени и при развитии портальной гипертензии (ПГ) и/или печеночной недостаточности может стать причиной фатального исхода. В естественном течении ЦП выделяют обычно бессимптомную компенсированную стадию, характеризующуюся сохранением качества жизни с медианой выживаемости, превышающей 12 лет, и декомпенсированную стадию, связанную с возникновением жизнеугрожающих осложнений, при которой медиана выживаемости снижается до 2-4 лет. Исходя из этого, декомпенсация ЦП считается наиболее важной стратификационной переменной плохого

прогноза [1]. После первой декомпенсации прогрессирующее повышение портального давления увеличивает вероятность дальнейшей декомпенсации, невосприимчивости к лечению, риска смерти и необходимости трансплантации печени [2].

Долгое время ЦП считался статичным, необратимым заболеванием, однако исследования последних лет опровергли это устоявшееся представление. Сейчас он рассматривается как динамичное, потенциально обратимое расстройство, в котором выделяют стадии компенсации (с наличием клинически значимой ПГ или без таковой) и декомпенсации [3]. Исходя из этого, на состоявшейся в 2015 г. консенсусной конференции

Baveno VI было принято понятие «прогрессирующее хроническое заболевание печени», эквивалентное «ЦП», для обозначения случаев хронического заболевания печени с риском осложнений [4]. Поскольку ЦП является чисто гистологическим термином, утверждение новой концепции расширило спектр клинического течения заболевания, позволив для его диагностики и стадирования использовать неинвазивные методы. Теперь больные ЦП могут быть стратифицированы по риску осложнений, а лечебная тактика индивидуализирована. В октябре 2021 г. на консенсусной конференции Baveno VII были закреплены основные положения, принятые на конференции Baveno VI, и с учётом последних достижений разработаны практические рекомендации по персонализированной помощи пациентам с ПГ [5]. **Цель обзора:** описать современные концепции профилактики и лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (ВРВПиЖ) у больных ЦП.

ДИАГНОСТИКА КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ. Развитие клинически значимой ПГ у больных компенсированным ЦП является важным прогностическим фактором, поскольку приводит к повышенному риску первой декомпенсации, одним из клинических проявлений которой служит кровотечение из ВРВПиЖ [3]. «Золотым стандартом» её диагностики является измерение градиента печёночно-венозного давления (ГПВД) [6]. У здорового человека показатели ГПВД находятся в пределах 1-5 мм рт. ст., тогда как уровень ≥ 10 мм рт. ст. говорит о наличии клинически значимой ПГ [7]. До настоящего времени измерение ГПВД возможно только в специализированных центрах. Кроме того, инвазивность процедуры и необходимость неоднократного применения увеличивает риск вероятных осложнений и повышает затраты.

Эти ограничения способствовали разработке неинвазивных методов оценки прогрессирующего хронического заболевания печени. Одним из них является определение жёсткости печени посредством транзитной эластографии (Fibroscan; Echosens, Paris, France) - быстрой, простой в исполнении и хорошо переносимой процедуры с тотчас доступными результатами [8]. Согласно текущим клиническим рекомендациям, жёсткость печени менее 10 кПа при отсутствии типичных визуализационных признаков исключает ЦП любой этиологии, значения от 10 до 15 кПа его предполагают, а показатели более 15 кПа говорят о наличии ЦП с высокой вероятностью [9]. На консенсусной конференции Baveno VII были установлены критерии исключения либо идентификации клинически значимой ПГ с помощью измерения жёсткости печени в сочетании с количеством тромбоцитов. В соответствии с ними, показатели жёсткости печени более 25 кПа свидетельствуют о наличии клинически значимой ПГ, тогда как при значениях менее 15 кПа и нормальном количестве тромбоцитов она маловероятна. Пациенты со значениями жёсткости печени в диапазоне 20-25

кПа и количеством тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$ или со значениями жёсткости печени в диапазоне 15-20 кПа и количеством тромбоцитов менее $110 \times 10^9/\text{л}$ имеют риск развития клинически значимой ПГ с вероятностью около 60%. Они нуждаются в дополнительном скрининге [5]. Например, фиброэзофагогастроскопия (ФЭГС) традиционно применяется для выявления ВРВПиЖ, степень дилатации которых коррелирует с ГПВД и, соответственно, с риском кровотечения [10].

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПЕРВОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Лечебные мероприятия у больных компенсированным ЦП как с клинически значимой ПГ, так и без таковой должны быть направлены на предотвращение первой декомпенсации, в частности, профилактику первого кровотечения из ВРВПиЖ. Для этой цели препаратами выбора являются неселективные β -адреноблокаторы (НСББ). В то же время, они не рекомендуются для профилактики развития ВРВПиЖ и возможно при ВРВПиЖ малого размера, поскольку эффективны только при свойственном клинически значимой ПГ гипердинамическом состоянии кровообращения. Здесь может принести пользу этиологическое и неэтиологическое лечение ЦП. Действительно, было установлено, что воздержание от употребления алкоголя позитивно влияет на прогноз у больных алкогольным ЦП, в том числе у пациентов с клинически значимой ПГ [11], а устойчивый вирусологический ответ при ЦП, ассоциированном с хронической HCV- и HCV-инфекцией, улучшает морфологию печени и снижает ГПВД [12]. В качестве неэтиологического лечения перспективным кажется применение статинов [13], модуляция микробиоты кишечника [14] и таргетная терапия фиброза печени [15].

Механизмы позитивного влияния НСББ на гипердинамический циркуляторный статус при клинически значимой ПГ могут быть связаны как с уменьшением ЧСС и сердечного выброса из-за блокады β_1 -адренергических рецепторов, так и со снижением портального притока в результате спланхической вазоконстрикции, вызванной эндогенным α -адренергическим эффектом на фоне блокады сосудорасширяющих β_2 -адренорецепторов. Кроме того, ускоряя ороекальный транзит, они подавляют избыточный рост бактерий в тонкой кишке и препятствуют бактериальной транслокации, лежащей в основе характерного для ЦП системного воспаления [16].

Показатели жёсткости печени более 25 кПа у больных компенсированным ЦП, свидетельствующие о наличии клинически значимой ПГ, могут быть критерием назначения им НСББ [17]. В многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PREDESCI, НСББ (пропранолол и карведилол), улучшая гипердинамический циркуляторный статус, снижали риск первой декомпенсации ЦП у пациентов с клинически значимой ПГ [18]. Это

способствует уменьшению риска осложнений, смерти или трансплантации печени [19]. Таким образом, показанием к применению НСББ у больных компенсированным ЦП является клинически значимая ПГ при наличии у них ВРВПиЖ [5].

При проведении фармакотерапии ПГ необходимо, не допуская артериальной гипотонии, стремиться к уменьшению ГПВД до значений менее 12 мм рт.ст. или на 20% ниже исходных [20]. В соответствии с рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации НСББ следует назначать в дозе, снижающей ЧСС в покое на 25 %, либо, при исходной брадикардии, - до 55 ударов в минуту. Дозы пропранолола могут варьировать от 20 мг/сут внутрь (начальная) до 320 мг/сут (максимальная) и подбираются индивидуально. Дозу карведилола необходимо титровать с начальной суточной дозы 6,25 мг. Максимальной дозой является 25 мг/сут [21]. В ряде систематических обзоров с мета-анализами было показано, что правильно подобранные терапевтические дозировки карведилола более существенно снижают ГПВД по сравнению с пропранололом [22,23], делая его эффективнее в профилактике кровотечений из ВРВПиЖ [24]. У большинства отвечающих на терапию карведилолом больных снижающий ГПВД эффект сохраняется в течение длительного периода, что предупреждает печёночную декомпенсацию и улучшает клинический исход [25]. Как следствие, на консенсусной конференции Baveno VII карведилол был рекомендован в качестве препарата выбора для предотвращения первой декомпенсации ЦП у пациентов с клинически значимой ПГ [5].

У больных компенсированным ЦП после начала терапии НСББ нет необходимости контролировать наличие и динамику ВРВПиЖ во время последующего наблюдения из-за отсутствия влияния результатов ФЭГС на лечебную тактику. Исключение может быть в случае решения вопроса о прекращении приема НСББ при эффективности этиологического лечения. В частности, их отмена возможна у пациентов, у которых через 1-2 года после устранения этиологического фактора произошла полная эрадикация ВРВПиЖ и по данным транзитной эластографии либо ГПВД нет признаков клинически значимой ПГ [26].

Имеющим противопоказания или непереносимость НСББ больным компенсированным ЦП с ВРВПиЖ высокого риска для профилактики первого кровотечения рекомендуется их эндоскопическое лигирование (ЭЛ) [5].

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ДАЛЬНЕЙШЕЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. Дальнейшая декомпенсация ЦП представляет собой неблагоприятную прогностическую стадию, связанную с ещё более высокой смертностью, чем при первой декомпенсации, поэтому имеющие её пациенты являются кандидатами для трансплантации печени. Для дальнейшей декомпенсации ЦП характерны рецидивирующие кровотечения из ВРВПиЖ, рефрактерный асцит (требуется

проведение >3 парацентезов большого объема в течение 1 года), рецидивирующая энцефалопатия, развитие спонтанного бактериального перитонита, гепаторенального синдрома/острого повреждения почек, а также желтуха [5].

Профилактика рецидивов кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка (вторичная профилактика). Комбинированное применения НСББ и ЭЛ ВРВПиЖ является лечением выбора для вторичной профилактики связанных с ними кровотечений [5]. Этот подход оказался более эффективным, чем применение каждой методики в отдельности, как в предупреждении рецидивов кровотечений [27], так и в улучшении выживаемости [28]. Что касается изолированного использования НСББ для вторичной профилактики кровотечений ВРВПиЖ, то недавний систематический обзор показали преимущества карведилола над пропранололом [29].

В последние годы обсуждается вопрос о целесообразности назначения НСББ больным декомпенсированным ЦП с асцитом из-за их способности редуцировать опосредованное β -адренорецепторами увеличение сердечного выброса, что является компенсаторной реакцией на гиповолемию для поддержания системной и почечной перфузии [30]. В этой связи на консенсусной конференции Baveno VII было рекомендовано у больных декомпенсированным ЦП с асцитом в случае стойкого снижения артериального давления (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или среднее артериальное давление <65 мм рт.ст.) и/или наличия гепаторенального синдрома/острого повреждения почек дозу НСББ уменьшить или отменить их полностью. После восстановления исходного уровня артериального давления и/или устранения признаков гепаторенального синдрома/острого повреждения почек, НСББ могут быть вновь титрованы либо назначены повторно первоначально в дозе, меньшей, чем при прекращении приёма. В противном случае, для предотвращения кровотечений из ВРВПиЖ рекомендуется их ЭЛ [5].

Методом выбора профилактики рецидивирующих кровотечений из ВРВПиЖ при неэффективности комбинированного применения НСББ и ЭЛ является трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование (ТИПС) [5], что позволяет снизить угрозу дальнейшей декомпенсации и улучшить выживаемость у тщательно отобранных пациентов [31].

Лечение острых кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. На консенсусной конференции Baveno VII были внесены ряд изменений и дополнений к ранее принятым рекомендациям по ведению больных ЦП с острым кровотечением из ВРВПиЖ [5], хотя общие принципы остались прежними [32]. По возможности, всех больных с кровотечением из ВРВПиЖ необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии для проведения реанимационных мероприятий, направленных на сохранение тканевой перфузии. Важно быстро начать восстанов-

ление объема циркулирующей крови для обеспечения и поддержания гемодинамической стабильности. Гемотрансфузия проводится с целевым уровнем гемоглобина в пределах 7–8 г/дл с учётом таких факторов как сердечно-сосудистые заболевания, возраст, гемодинамический статус и наличие продолжающегося кровотечения. До проведения ФЭГС, при подозрении на кровотечение из ВРВПиЖ следует как можно раньше назначить вазоактивные препараты: терлипессин (под контролем сывороточного уровня натрия), соматостатин, октреотид на сроки от 2 до 5 дней. В систематическом обзоре с мета-анализом они имели схожие показатели риска смертности, контроля острого кровотечения из ВРВПиЖ, его раннего и позднего рецидива, потребности в гемотрансфузии и продолжительности госпитализации. Однако применение терлипессина сопровождалось более высокой частотой побочных явлений [33]. В то же время, начатое перед эндоскопией введение ингибиторов протонной помпы после диагностики кровотечения из ВРВПиЖ при отсутствии строгих показаний надо сразу же прекратить, поскольку их применение у больных ЦП повышает вероятность развития спонтанного бактериального перитонита и других инфекционных осложнений [34]. Учитывая риск бактериальной инфекции, антибиотикопрофилактика является неотъемлемой частью терапии прежде всего больных декомпенсированным ЦП с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и должна назначаться с момента поступления внутривенным введением цефтриаксона в дозе 1 г/сут. Её всегда нужно осуществлять в соответствии с местной резистентностью и политикой применения противомикробных препаратов. Антибиотикопрофилактика у больных ЦП с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта значительно снижает уровень бактериальных инфекций, смертность от всех причин, смертность от бактериальных инфекций, риск повторных кровотечений и продолжительность госпитализации [35]. Недостаточное питание у больных ЦП с острым кровотечением из ВРВПиЖ увеличивает риск неблагоприятных исходов, поэтому их кормление следует возобновить через 48–72 ч после достижения гемостаза. Если оно проводится через назогастральный зонд, манипуляции с ним из-за риска легочной инфекции необходимо выполнять с особой осторожностью [36].

На фоне проведения реанимационных мероприятий больные ЦП с кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта должны пройти ФЭГС в течение 12 часов с момента поступления. Если состояние пациента нестабильно, она проводится как можно скорее, насколько это безопасно. Диагноз кровотечения из ВРВПиЖ устанавливают по наличию активных его проявлений. В случае отсутствия таковых, косвенными признаками этого осложнения являются «белый сосок» и сгустки крови на ВРВПиЖ, а также кровь в просвете пищевода и/или желудка при исключении других источников [37]. Интубация трахеи перед

ФЭГС рекомендуется больным с нарушением сознания и/или активной рвотой кровью. Экстубируют их тотчас после завершения процедуры. При отсутствии противопоказаний (удлинение интервала QT) за 30–120 мин до ФЭГС считается целесообразным внутривенное введение 250 мг эритромицина, улучшающего визуализацию за счёт усиления моторики желудка [5].

При острых кровотечениях из ВРВПиЖ методом выбора является их ЭЛ [5]. Дополнительный 5-дневный курс фармакотерапии вазоактивными препаратами позволяет значительно снизить риск рецидива [38]. Эндоскопическая терапия тканевыми адгезивами (например, гистаакрилом (N-бутил-2-цианоакрилатом)/тромбином) рекомендуется в случае острых кровотечений из изолированных варикозно расширенных вен желудка и гастроэзофагеальных варикозах первого типа [39]. При рефрактерных кровотечениях из ВРВПиЖ несмотря на комбинированную фармакологическую и эндоскопическую терапию следует прибегнуть к баллонной тампонаде зондом-обтуратором Сенгстакена-Блэкмора или установке саморасширяющегося нитинолового стента. В идеале, это должно служить промежуточной терапией к наиболее эффективному при ПГ лечению – ТИПС с использованием расширяющихся, покрытых политетрафторэтиленом стент-графтов. Кроме того, отдельные больные ЦП класса В или С по шкале Чайлд-Пью с активным кровотечением из ВРВПиЖ при эндоскопии и имеющие наибольший риск повторного кровотечения могут быть подвергнуты раннему или упреждающему ТИПС в течение 72 часов после поступления [40]. Было показано, что в этом случае ТИПС превосходит медикаментозное и эндоскопическое лечение в плане улучшения выживаемости без трансплантации, уменьшения неспособности контролировать кровотечение и возникновения или ухудшения асцита без увеличения риска явной печеночной энцефалопатии [41]. В то же время, ТИПС может оказаться бесполезным у больных ЦП класса С по шкале Чайлд-Пью при наличии >14 баллов или с показателем MELD >30 и уровнем лактата >12 ммоль/л, если в краткосрочной перспективе не планируется трансплантация печени [5]. У пациентов с гастроэзофагеальными варикозами второго типа, изолированными варикозно расширенными венами желудка первого и второго типа в качестве альтернативы эндоскопическому лечению или ТИПС возможна баллонно-окклюзионная ретроградная трансвенозная облитерация (БРТО), при условии, что это осуществимо (тип и диаметр гастро-ренальных шунтов) и имеется опыт её применения. Сочетанное использование ТИПС с БРТО показано как для контроля острых кровотечений из варикозно расширенных вен желудка, так и для снижения риска их рецидива в случаях, когда, несмотря на снижение ГПВД, сохраняется сброс портальной крови по гастро-ренальным шунтам [39].

Поскольку причиной кровотечений из ВРВПиЖ является ПГ, очевидно, что в основе их лечения должно

быть снижение портального давления, а не коррекция нарушений свертываемости крови. Тем более, обычные скрининговые тесты плазменного гемостаза, например, протромбиновое время/международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время, отражают его состояние у больных ЦП не совсем точно [42]. В связи с чем, при кровотечениях из ВРВПиЖ переливание свежесмороженной плазмы считается нецелесообразным, поскольку это скорее может привести к объемной перегрузке и усугубить ПГ, нежели повлиять на коагулопатию [43]. Данный постулат был, в частности, подтвержден в мультицентровом когортном исследовании, где её применение оказалось независимо связано с плохими клиническими результатами [44]. Также нет доказательств того, что количество тромбоцитов и уровни фибриногена влияют на неспособность контролировать кровотечения из ВРВПиЖ и/или коррелируют с риском их рецидива, а применение рекомбинантного фактора VIIa и транексамовой кислоты при кровотечениях из ВРВПиЖ не рекомендуется. В то же время, при неэффективности фармакотерапии вазоактивными

препаратами и/или ЭЛ, решение об устранении нарушений свертываемости крови следует рассматривать индивидуально [43].

Коррекция печёночной энцефалопатии у больных ЦП с кровотечением из ВРВПиЖ осуществляется быстрым удалением крови из желудочно-кишечного тракта посредством лактулозы (через назогастральный зонд или в виде клизм) [45].

Выводы. ПГ является наиболее важным событием естественного течения ЦП, поскольку может быть связана с его первой и дальнейшей декомпенсацией и ответственна за развитие тяжёлых, нередко фатальных осложнений, таких как кровотечения из ВРВПиЖ. Динамичный характер и потенциальная обратимость ЦП требует совершенствования инвазивных и неинвазивных методов его диагностики, а также выявления клинически значимой ПГ. Это позволит объективно и точно стратифицировать риск кровотечений из ВРВПиЖ, разработать индивидуальные стратегии их профилактики и лечения, что улучшит прогноз и выживаемость больных ЦП.

Литература

1. Jalan, R. New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis / R. Jalan, G. D'Amico, J. Trebicka, R. Moreau, P. Angeli, V. Arroyo // *J. Hepatol.* - 2021. - Vol. 75 (Suppl 1). - P. 14-26.
2. D'Amico, G. Towards a new definition of decompensated cirrhosis / G. D'Amico, M. Bernardi, P. Angeli / *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 76, № 1. - P. 202-207.
3. D'Amico, G. Clinical states of cirrhosis and competing risks / G. D'Amico, A. Morabito, M. D'Amico, L. Pasta, G. Malizia, P. Rebora, et al. // *J. Hepatol.* - 2018. - Vol. 68, № 3. - P. 563-576.
4. de Franchis, R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. de Franchis; Baveno VI Faculty // *J. Hepatol.* - 2015. - Vol. 63, № 3. - P. 743-752.
5. de Franchis, R. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao, T. Reiberger, C. Ripoll; Baveno VII Faculty // *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 76, № 4. - P. 959-974.
6. Bosch, J. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease / J. Bosch, J.C. Garcia-Pagán, A. Berzigotti, J. C. Abraldes // *Semin. Liver Dis.* - 2006. - Vol. 26, № 4. - P. 348-362.
7. Karagiannakis, D. S. Evaluation of portal hypertension in the cirrhotic patient: hepatic vein pressure gradient and beyond / D. S. Karagiannakis, T. Voulgaris, S.T. Siakavellas, G. V. Papatheodoridis, J. Vlachogiannakos // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2018. - Vol. 53, № 10-11. - P. 1153-1164.
8. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* - 2008. - Т. 18, № 4. - С. 43-52.
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update // *J. Hepatol.* - 2021. - Vol. 75, № 3. - P. 659-689.
10. Lee, E. J. Comparison of hepatic venous pressure gradient and endoscopic grading of esophageal varices / E. J. Lee, Y. J. Kim, D. E. Goo, S. B. Yang, H. J. Kim, J. Y. Jang, et al. // *World J. Gastroenterol.* - 2016. - Vol. 22, № 11. - P. 3212-3219.
11. Hofer, B. S. Alcohol Abstinence Improves Prognosis Across All Stages of Portal Hypertension in Alcohol-Related Cirrhosis / B. S. Hofer, B. Simbrunner, L. Hartl, M. Jachs, D. J. M. Bauer, L. Balcar, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2023. - Vol. 21, № 9. - P. 2308-2317.
12. Гарбузенко, Д. В. Роль противовирусной терапии в лечении больных циррозом печени, ассоциированным с хронической HBV- и HCV-инфекцией / Д. В. Гарбузенко // *Вопросы вирусологии.* - 2021. - Т. 66, № 5. - С. 331-339.
13. Гарбузенко, Д. В. Перспективы антиангиогенной терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 2018. - Т. 28, № 5. - С. 35-45.
14. Гарбузенко, Д. В. Теоретические основы и терапевтический потенциал модуляции микробиоты кишечника при острой декомпенсации цирроза печени / Д. В. Гарбузенко // *Доказательная гастроэнтерология.* - 2022. - Т. 11, № 4. - С. 65-76.
15. Гарбузенко, Д. В. Современные стратегии таргетной терапии фиброза печени / Д. В. Гарбузенко // *Бюллетень сибирской медицины.* - 2022. - Т. 21, № 3. - С. 154-165.
16. Гарбузенко, Д. В. Принципы первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у больных с циррозом печени / Д. В. Гарбузенко // *Клиническая медицина.* - 2016. - Т. 94, № 7. - С. 503-509.
17. Wong, Y. J. Baveno-VII criteria to predict decompensation and initiate non-selective beta-blocker in compensated advanced chronic liver disease patients // Y. J. Wong, C. Zhaojin, G. Tosetti, E. Degasperis, S. Sharma, S. Agarwal, et al. // *Clin. Mol. Hepatol.* - 2023. - Vol. 29, № 1. - P. 135-145.

18. Villanueva, C. β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / C. Villanueva, A. Albillos, J. Genescà, J. C. García-Pagan, J. L. Calleja, C. Aracil, et al. // *Lancet*. - 2019. - Vol. 393, № 10181. - P. 1597-1608.
19. Turco, L. Lowering Portal Pressure Improves Outcomes of Patients With Cirrhosis, With or Without Ascites: A Meta-Analysis / L. Turco, C. Villanueva, V. La Mura, J. C. García-Pagán, T. Reiberger, J. Genescà, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2020. - Vol. 18, № 2. - P. 313-327.
20. Гарбузенко, Д. В. Аспекты патогенетической фармакотерапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // *Терапевтический архив*. - 2016. - Т. 88, № 2. - С. 101-108.
21. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова, С. Б. Жигалова, Е. А. Киценко и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* - 2021. - Т. 31, № 6. - С. 56-102.
22. Aguilar-Olivos, N. Hemodynamic effect of carvedilol vs. propranolol in cirrhotic patients: Systematic review and meta-analysis / N. Aguilar-Olivos, M. Motola-Kuba, R. Candia, M. Arrese, N. Méndez-Sánchez, M. Uribe, et al. // *Ann. Hepatol.* - 2014. - Vol. 13, № 4. - P. 420-428.
23. Sinagra, E. Systematic review with meta-analysis: the haemodynamic effects of carvedilol compared with propranolol for portal hypertension in cirrhosis / E. Sinagra, G. Perricone, M. D'Amico, F. Tinè, G. D'Amico // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2014. - Vol. 39, № 6. - P. 557-568.
24. Reiberger, T. Carvedilol for primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhotic patients with haemodynamic non-response to propranolol / T. Reiberger, G. Ulbrich, A. Ferlitsch, B. A. Payer, P. Schwabl, M. Pinter, et al. // *Gut*. - 2013. - Vol. 62, № 11. - P. 1634-1641.
25. Kirnake, V. Hemodynamic Response to Carvedilol is Maintained for Long Periods and Leads to Better Clinical Outcome in Cirrhosis: A Prospective Study / V. Kirnake, A. Arora, V. Gupta, P. Sharma, V. Singla, N. Bansal, et al. // *J. Clin. Exp. Hepatol.* - 2016. - Vol. 6, № 3. - P. 175-185.
26. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis // *J. Hepatol.* - 2018. - Vol. 69, № 2. - P. 406-460.
27. Thiele, M. Meta-analysis: banding ligation and medical interventions for the prevention of rebleeding from oesophageal varices / M. Thiele, A. Krag, U. Rohde, L. L. Gluud // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2012. - Vol. 35, № 10. - P. 1155-1165.
28. Pfisterer, N. Betablockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding / N. Pfisterer, C. Dexheimer, E. M. Fuchs, T. Bucsics, P. Schwabl, M. Mandorfer, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2018. - Vol. 47, № 7. - P. 966-979.
29. Dardari, L. The Efficacy of Carvedilol in Comparison to Propranolol in Reducing the Hepatic Venous Pressure Gradient and Decreasing the Risk of Variceal Bleeding in Adult Cirrhotic Patients: A Systematic Review / L. Dardari, M. Taha, P. Dahat, S. Toriola, T. Satnarine, Z. Zohara, et al. // *Cureus*. - 2023. - Vol. 15, № 8. - e43253.
30. Reiberger, T. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis / T. Reiberger, M. Mandorfer // *J. Hepatol.* - 2017. - Vol. 66, № 4. - P. 849-859.
31. Larrue, H. TIPS prevents further decompensation and improves survival in patients with cirrhosis and portal hypertension in an individual patient data meta-analysis / H. Larrue, G. D'Amico, P. Olivas, Y. Lv, T. Bucsics, M. Rudler, et al. // *J. Hepatol.* - 2023. - Vol. 79, № 3. - P. 692-703.
32. Гарбузенко, Д. В. Лечение больных циррозом печени с кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода / Д. В. Гарбузенко // *Врач*. - 2015. - № 10. - С. 15-21.
33. Huaranga-Marcelo, J. Vasoactive Agents for the Management of Acute Variceal Bleeding: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Huaranga-Marcelo, M. R. Huaman, A. Brañez-Condorena, P. Villacorta-Landeo, D. F. Pinto-Ruiz, D. Urday-Ipanaque, et al. // *J. Gastrointest. Liver Dis.* - 2021. - Vol. 30, № 1. - P. 110-121.
34. Hwang, S. J. Correlation Between Proton Pump Inhibitors and the Complications of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. J. Hwang, D. H. Lee, S. J. Koh, J. W. Kim, H. S. Park, B. G. Kim, et al. // *Turk. J. Gastroenterol.* - 2022. - Vol. 33, № 1. - P. 44-52.
35. Chavez-Tapia, N. C. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review / N. C. Chavez-Tapia, T. Barrientos-Gutierrez, F. Tellez-Avila, K. Soares-Weiser, N. Mendez-Sanchez, C. Gluud, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2011. - Vol. 34, № 5. - P. 509-518.
36. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease // *J. Hepatol.* - 2019. - Vol. 70, № 1. - P. 172-193.
37. Garcia-Tsao, G. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases / G. Garcia-Tsao, J. G. Abraldes, A. Berzigotti, J. Bosch // *Hepatology*. - 2017. - Vol. 65, № 1. - P. 310-335.
38. Yan, P. Is additional 5-day vasoactive drug therapy necessary for acute variceal bleeding after successful endoscopic hemostasis?: A systematic review and meta-analysis / P. Yan, X. Tian, J. Li // *Medicine (Baltimore)*. - 2018. - Vol. 97, № 41. - e12826.
39. Henry, Z. AGA Clinical Practice Update on Management of Bleeding Gastric Varices: Expert Review / Z. Henry, K. Patel, H. Patton, W. Saad // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2021. - Vol. 19, № 6. - P. 1098-1107.
40. Boike, J. R. North American Practice-Based Recommendations for Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts in Portal Hypertension / J. R. Boike, B. G. Thornburg, S. K. Asrani, M. B. Fallon, B. E. Fortune, M. J. Izzy, et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2022. - Vol. 20, № 8. - P. 1636-1662.

41. Lv, Y. Early TIPS with covered stents versus standard treatment for acute variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomised controlled trial / Y. Lv, Z. Yang, L. Liu, K. Li, C. He, Z. Wang, et al. // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* - 2019. - Vol. 4, № 8. - P. 587-598.
42. O'Leary, J. G. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis / J. G. O'Leary, C. S. Greenberg, H. M. Patton, S. H. Caldwell // *Gastroenterology.* - 2019. - Vol. 157, № 1. - P. 34-43.
43. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 76, № 5. - P. 1151-1184.
44. Mohanty, A. Fresh frozen plasma transfusion in acute variceal haemorrhage: Results from a multicentre cohort study / A. Mohanty, D. Kapuria, A. Canakis, H. Lin, M. J. Amat, G. Rangel Paniz, et al. // *Liver Int.* - 2021. - Vol. 41, № 8. - P. 1901-1908.
45. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy // *J. Hepatol.* - 2022. - Vol. 77, № 3. - P. 807-824.

Сведения об авторах

Гарбузенко Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64; телефон +7 (351) 240-20-20; электронная почта garb@inbox.ru

УДК 616.314-092:371.32(07)

Особенности преподавания вариативной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» на стоматологическом факультете на кафедре патофизиологии

М. С. Бойко, Л. В. Воргова, М. А. Ильных, М. В. Осиков

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

Features of teaching the variable discipline «Pathogenetic bases of dental diseases» at the faculty of dentistry at the department of pathophysiology

M. S. Boyko, L. V. Vorgova, M. A. Ilinykh, M. V. Osikov

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Цель работы: продемонстрировать особенности преподавания учебной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» на стоматологическом факультете на кафедре Патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России с применением патофизиологического эксперимента и использованием современных образовательных технологий. Целевой установкой вариативной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» на специалитете является формирование и закрепление у обучающихся представлений о причинах и условиях возникновения и распространения стоматологических заболеваний. Для обеспечения наглядности и повышение результативности учебного процесса сотрудниками кафедры Патофизиологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России используются на лекционных и практических занятиях у обучающихся на стоматологическом факультете современные образовательные технологии и патофизиологический эксперимент. **Заключение.** Разработка и применение Рабочей программы вариативной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» позволяет углубить и закрепить знания по патофизиологии. Применение современных образовательных технологий, таких как мультимедийные презентации, интерактивные доски, патофизиологический эксперимент, позволяют наглядно продемонстрировать проявления в ротовой полости при различных заболеваниях. Это повышает наглядность дисциплины и позволяет обучающимся при последующем изучении клинических дисциплин применять полученные знания по этиологии и патогенезу для правильной диагностики заболеваний, мер профилактики и лечению.

Ключевые слова: стоматологический факультет; патофизиология; обучающиеся; вариативная дисциплина.

Abstract. Purpose of the work: to demonstrate the features of teaching the academic discipline “Pathogenetic bases of dental diseases” at the Faculty of Dentistry at the Department of Pathophysiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia using a pathophysiological experiment and the use of modern educational technologies. The goal of the variable discipline “Pathogenetic basis of dental diseases” in the specialty is the formation and consolidation of students’ ideas about the causes and conditions of the occurrence and spread of dental diseases. To ensure clarity and increase the effectiveness of the educational process, employees of the Department of Pathophysiology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia use modern educational technologies and pathophysiological experiments in lectures and practical classes for students at the Faculty of Dentistry. **Conclusion.** The development and application of the work program of the variable discipline “Pathogenetic basis of dental diseases” allows us to deepen and consolidate knowledge of pathophysiology. The use of modern educational technologies, such as multimedia presentations, interactive whiteboards, and pathophysiological experiments, makes it possible to clearly demonstrate manifestations in the oral cavity in various diseases. This increases the visibility of the discipline and allows students, during subsequent study of clinical disciplines, to apply the acquired knowledge on etiology and pathogenesis for the correct diagnosis of diseases, preventive measures and treatment.

Keywords: стоматологический факультет; патофизиология; обучающиеся; вариативная дисциплина.

Введение. На стоматологическом факультете дисциплина «Патофизиология – патофизиология головы и шеи» в соответствии с учебным планом изучается на втором курсе, что связано с 5-летней продолжительностью обучения на стоматологическом факультете. При этом дисциплина «Патофизиология – патофизиология

головы и шеи» изучается одновременно с физиологией и биохимией. Продолжительность практических занятий по дисциплине «Патофизиология – патофизиология головы и шеи» составляет два часа. Указанные факторы несколько затрудняют усвоение дисциплины «Патофизиология – патофизиология головы и шеи»

обучающимися [1]. Для выполнения требований Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.05.03 Стоматология, утвержденного приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 12 августа 2020 г. № 984 к результатам освоения образовательной программы на кафедре Патологии разработана Рабочая программа вариативной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» [2].

Цель работы: продемонстрировать особенности преподавания учебной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» на стоматологическом факультете на кафедре Патологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России с применением патофизиологического эксперимента и использованием современных образовательных технологий.

Дисциплина «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» относится к части, формируемой участниками образовательных отношений учебного плана образовательной программы по специальности 31.05.03 Стоматология и изучается на втором году обучения.

Целью дисциплины является формирование представлений о причинах и условиях возникновения и распространения стоматологических заболеваний.

В процессе изучения дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» у обучающихся должны быть сформированы: знания о причинах и условиях возникновения и развития заболеваний органов ротовой полости; умения выявлять причины и условия развития заболеваний у пациентов; анализировать закономерности патогенеза заболеваний органов ротовой полости, применять современные лабораторные методы исследования в диагностике стоматологических заболеваний и навыки интерпретации результатов современных лабораторных методов ис-

следования при диагностике заболеваний органов ротовой полости.

Изучение вариативной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» направлено на формирование у обучающихся универсальных и профессиональных компетенций.

УК-1 Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций на основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий.

ПК-1. Способность и готовность к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление стоматологического здоровья среди населения и медицинских работников.

Рабочая программа дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» содержит: рабочую программу по дисциплине, фонд оценочных средств для проведения промежуточной аттестации обучающихся, комплект оценочных средств для текущего контроля успеваемости, методические указания для обучающихся. Рабочая программа дисциплины содержит нормативную базу, цели и задачи дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний», ее место в структуре образовательной программы, перечень планируемых результатов освоения по дисциплине, соотношенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы специалитета, объем дисциплины в зачетных единицах и часах, содержание дисциплины, перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной внеаудиторной работы обучающихся по дисциплине, основную и дополнительную литературу, ресурсы информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», информационные технологии, материально-техническую базу. Фонд оценочных средств для проведения промежуточной аттестации обучающихся включает: формируемые компетенции в процессе освоения дисциплины, описание показателей и критериев оценивания компетенций на различных этапах их

Таблица № 1

Темы лекций

№	Тема лекции	Количество часов
1	Особенности альтерации тканей ротовой полости. Особенности реакции клеток челюстно-лицевой области на повреждение	2
2	Особенности воспаления в тканях челюстно-лицевой области	2
3	Особенности канцерогенеза в челюстно-лицевой области	2
4	Патофизиология ротового пищеварения. Типовые формы нарушения функций слюнных желез	2
5	Патофизиология стоматологических проявлений заболеваний внутренних органов (часть 1)	2
6	Патофизиология стоматологических проявлений заболеваний внутренних органов (часть 2)	2

формирования, описание шкал оценивания, перечень вопросов для зачета, перечень практических заданий для зачета, методические материалы, определяющие процедуру оценивания знаний, владений, умений, характеризующих этапы формирования компетенций. Комплект оценочных средств для текущего контроля успеваемости содержит комплект тестовых заданий и ситуационных задач, перечень вопросов для собеседования и перечень тем докладов с презентацией. Методические указания для обучающихся включают практические занятия и самостоятельную внеаудиторную работу.

Электронный вариант рабочей программы дисциплины находятся в Методическом отделе и размещен на сайте ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Объем дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» у обучающихся на специалитете составляет 108 часов. (3 зачетные единицы), из них: аудиторные занятия 61 час, самостоятельная внеаудиторная работа 47 часов, промежуточная аттестация (зачет) 1 час. Распределение аудиторных занятий представлено следующим образом: лекции 12

часов, практические занятия 48 часов, самостоятельная работа по учебным занятиям и промежуточной аттестации составляет 47 часов.

В настоящее время при реализации образовательного процесса преподаватель обязан обеспечить качество образования, используя набор современных образовательных технологий. При проведении лекционных занятий используется наглядный материал мультимедийных презентаций с демонстрацией изменений в ротовой полости.

Проведение практических занятий осуществляется по ключевым вопросам патофизиологии челюстно-лицевой области. При проведении практических занятий рассматриваются вопросы этиологии и патогенеза органов полости рта и челюстно-лицевой области, особенности, развивающиеся в ротовой полости при заболеваниях системы крови, сердечно-сосудистой системы, системы внешнего дыхания, системы органов выделения. На практических занятиях активно используются современные образовательные технологии: интерактивная доска, мультимедийные презентации и патофизиологический эксперимент. На каждом заня-

Таблица № 2

Темы практических занятий

№	Тема занятия	Количество часов
1	Патофизиология пороков развития черепно-челюстно-лицевой области. Несовершенный амелогенез, дентиногенез, остеогенез. Дисплазии	4
2	Патофизиология одонтогенных и неодонтогенных воспалительных заболеваний органов и тканей полости рта	4
3	Гингивиты, пародонтиты, пародонтопатии дистрофического характера	4
4	Роль кислотно-основного состояния в развитии кариеса и воспалительных заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта	4
5	Опухоли, опухолеподобные поражения и кисты лица, органов полости рта, челюсти и шеи	4
6	Патофизиология ротового пищеварения. Гиперсаливация и гипосаливация, причины, механизмы развития.	4
7	Патофизиология ротового пищеварения. Механизмы нарушения жевания, глотания	4
8	Болезни пародонта как один из патогенетических факторов нарушения ротового пищеварения	4
9	Патофизиология изменений в полости рта при болезнях системы крови	4
10	Патогенез орофациальных проявлений некоторых эндокринных заболеваний	4
11	Патогенез орофациальных проявлений некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени	4
12	Патогенез орофациальных проявлений заболеваний сердечно-сосудистой системы, дыхательной недостаточности, почек	4

тии демонстрируются мультимедийные презентации, подготовленные сотрудниками кафедры таблицы и стенды.

На практических занятиях по дисциплине «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» демонстрируются различные экспериментальные модели в учебной лаборатории. Кафедра Патологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России располагает собственной учебной лабораторией, которая расположена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории в экспериментально-биологической клинике (виварий).

Предусмотрены следующие виды контроля знаний у обучающихся для оценки усвоения материала: текущий контроль в форме собеседования по вопросам темы занятия, решения тестовых заданий и ситуационных задач. Для каждого занятия сотрудниками кафедры разработаны тестовые задания и ситуационные задачи с учетом стоматологического профиля.

Решения тестовых заданий включает два блока: тестовый контроль исходного уровня обучающихся (входящий контроль знаний) и исходящий контроль. Тестовый контроль исходного уровня обучающихся (входящий контроль знаний) проводится в начале занятия. Исходящий контроль осуществляется в конце занятия, после разбора материала. Наличие двухэтапного тестового контроля позволяет обучающимся осознать неточности, возникающие при подготовке к занятиям и мотивирует их на повышение качества подготовки и изучение необходимой литературы.

Решение ситуационных задач обучающимися с последующим разбором позволяет формировать навыки интерпретации результатов современных лабораторных методов исследования при диагностике заболеваний органов ротовой полости.

Пример практического занятия.

На практическом занятии по теме «Опухоли, опухолеподобные поражения и кисты лица, органов полости рта, челюсти и шеи» обучающиеся обсуждают следующие вопросы:

1. Опухоли и опухолеподобные заболевания мягких тканей лица, органов полости рта, челюсти и шеи из эпителиальной и соединительной ткани, этиология, патогенез.

2. Опухоли и опухолеподобные заболевания мягких тканей лица, органов полости рта, челюсти и шеи из железистой и нервной ткани, этиология, патогенез.

3. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей черепно-челюстно-лицевой области, этиология, патогенез.

4. Гемангиомы и сосудистые дисплазии, виды, этиология, патогенез.

5. Нейрофиброматоз, этиология, патогенез.

6. Предраковые заболевания полости рта, виды, этиология, патогенез. (болезнь Боуэна, Папилломатоз, бородавчатый предрак, кератоакантома, кожный рог)

7. Доброкачественные заболевания полости рта, виды, этиология, патогенез. (фиброма, лимфангиома, ангиома, амилоидоз, ботриомиома).

8. Злокачественные заболевания полости рта, виды, этиология, патогенез. (лимфома, саркома, меланома, плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта, рак губы).

Пример ситуационной задачи, разработанной сотрудниками кафедры к данному занятию:

Больной В. 60 лет находится в клинике с диагнозом аденокистозная карцинома небной слюнной железы.

Объективно: температура тела 36,9°C, ЧСС 85/мин, кожные покровы бледные, зев розовый, на верхнем небе небольшой опухолевый узел, плотный, серый, без четких границ, в легких дыхание везикулярное, тоны сердца приглушены, ритмичные, живот мягкий, печень и селезенка не увеличены.

При ультразвуковом исследовании обнаружены многочисленные метастазы в легких.

Вопросы:

1. Какое из свойств опухолевых клеток лежит в основе метастазирования?

2. Каков механизм образования метастазов?

3. Укажите пути метастазирования.

4. Перечислите биологические особенности опухолевых клеток

Примеры тестовых заданий, разработанных сотрудниками кафедры к данному занятию:

1. АМЕЛОБЛАСТОМА - ЭТО ОПУХОЛЬ, РАЗВИВАЮЩАЯСЯ ИЗ

1. Дентина
2. Эмали
3. Слизистой оболочки ротовой полости
4. Цементы
5. Костной ткани

2. К НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННОМУ ОПУХОЛЕВОМУ ЗАБОЛЕВАНИЮ ЧЛО ОТНОСЯТ

1. Рак губы
2. Рак слюнных желез
3. Рак нижней челюсти
4. Рак слизистой рта
5. Рак языка

3. БОЛЬШИНСТВО ОПУХОЛЕЙ ЧЛО ОБЛАСТИ РАЗВИВАЮТСЯ ИЗ

1. Эпителиальной ткани
2. Костной ткани
3. Дентина
4. Цементы
5. Эмали

4. УКАЖИТЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ СОБЫТИЙ, ПРИВОДЯЩИХ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ МЕТАСТАЗОВ

1. экстравазация, прилипание клеток к сосуду, интравазация, опухолевый эмбол

2. прилипание клеток к сосуду, опухолевый эмбол, интравазация, экстравазация

3. интравазация, прилипание клеток к сосуду, опухолевый эмбол, экстравазация

4. прилипание клеток к сосуду, интравазация, опухолевый эмбол, экстравазация

5. интравазация, опухолевый эмбол, экстравазация, иммортилизация

5.У БОЛЬНОГО С ДИАГНОЗОМ ОДОНТОГЕННАЯ САРКОМА ПРИ БИОХИМИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ КРОВИ ОБНАРУЖЕНА ГИПОГЛИКЕМИЯ. УКАЗАТЬ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

1. отрицательный эффект Пастера
2. клетки опухоли являются «ловушкой» глюкозы
3. глюкоза повышено выводится с мочой
4. глюкоза не утилизируется клетками организма
5. тканевой атипизм

Промежуточная аттестация по дисциплине «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» проводится в форме зачета. Зачет проводится в форме устного собеседования по зачётным билетам. В каждом зачётном билете три теоретических вопроса из перечня вопросов для зачета и практическое задание из перечня практических заданий для зачета. Преподаватель оценивает знания, умения и практический навык обучающегося в соответствии со шкалой оценивания компетенций:

- «зачтено» - обучающийся демонстрирует всестороннее и глубокое знание учебного материала, умение свободно выполнять задания, предусмотренные программой; умеет анализировать и обобщать теоретиче-

ский материал, точно и структурировано отвечать на вопросы, владеет понятийным аппаратом, навыками применения полученных знаний для решения практических задач, усвоил основную и дополнительную литературу, рекомендованную программой, или допускает небольшие неточности, умеет применять полученные знания на практике, усвоил основную литературу, рекомендованную программой.

- «не зачтено» - обучающийся допускает неточность в знаниях основного материала, принципиальные ошибки в выполнении заданий, предусмотренных программой, ошибки в определении понятий, искажение их смысла; при ответе на вопросы испытывает затруднения и не дает на них правильные ответы, не знаком с основной литературой, предусмотренной программой.

Заключение. Таким образом, разработка и применение Рабочей программы вариативной дисциплины «Патогенетические основы стоматологических заболеваний» позволяет углубить и закрепить знания по патофизиологии. Применение современных образовательных технологий, таких как мультимедийные презентации, интерактивные доски, патофизиологический эксперимент, позволяют наглядно продемонстрировать проявления в ротовой полости при различных заболеваниях. Это повышает наглядность дисциплины и позволяет обучающимся при последующем изучении клинических дисциплин применять полученные знания по этиологии и патогенезу для правильной диагностики заболеваний, мер профилактики и лечению.

Литература

1. Банных, С. В. Некоторые аспекты преподавания патофизиологии, патофизиологии головы и шеи на стоматологическом факультете в КемГМУ / С. В. Банных, А. В. Будаев, Г. В. Лисаченко // Актуальные вопросы стоматологии: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, Кемерово, 20 марта 2019 года. – Кемерово: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2019. – С. 19-21. – EDN LHNZZD.

2. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 12.08.2020 № 984 "Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования - специалитет по специальности 31.05.03 Стоматология" (с изменениями и дополнениями) [Электронный ресурс] // Официальный интернет-портал правовой информации [сайт]. URL: <https://base.garant.ru/74561292/> (дата обращения: 20.02.2024).

Сведения об авторах

Бойко Маргарита Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64; тел. 7 (351) 262-78-23; электронная почта ritkaboyko@yandex.ru

Воргова Лариса Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Электронная почта vorgova.l@yandex.ru

Ильиных Марина Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Электронная почта tomak2001@mail.ru

Осиков Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Электронная почта prof.osikov@yandex.ru

В помощь авторам статей

Оформление

Название статьи должно быть компактным не в ущерб информативности.

Кроме названия, в *шапке статьи* (см. ниже) надо указать Ф.И.О. авторов, их должности, учёные степени, а также полные наименования и местоположение учреждений, которые авторы представляют.

Шапка, аннотация и список ключевых слов к статье предоставляются на русском и английском языках. Не советуем полагаться на сервисы автоматического перевода. Аутентичные термины и обороты вы сможете почерпнуть из англо-язычных источников по тематике вашего исследования.

Если вы используете сокращения, не являющиеся общеупотребительными и интуитивно понятными, обязательно расшифруйте их при первом использовании в тексте статьи.

Список литературы составляется в соответствии с действующим стандартом библиографических списков. При его подготовке, а также при составлении перечня ключевых слов и определении УДК статьи вам помогут работники библиотеки.

Перед отправкой материалов в редакцию не забудьте воспользоваться сервисом проверки правописания, который имеется в каждом современном текстовом редакторе. Для получения подсказки, как включить этот сервис на вашем рабочем месте, обычно достаточно клавиши F1.

Комплектация пакета документов к отсылке в редакцию

Статьи и все необходимые материалы к ним готовятся в электронном виде и присоединяются к письму, отсылаемому ответственному секретарю на почту eaigrigicheva@gmail.com.

В соответствующий пакет документов обязательно входят два текстовых файла.

1. Файл статьи, включая

Шапка	УДК	Язык	Объём
		код	по факту
	Название статьи	русс.	— ” —
		англ.	
	Ф.И.О., должности и учёные степени авторов; полные наименования и местоположение учреждений, которые они представляют	русс.	— ” —
		англ.	
	Аннотация (англ. Abstract)	русс.	≈ 1000 знаков
		англ.	≈ 1000 знаков
	Ключевые слова (англ. Keywords)	русс.	≤ 5 слов
		англ.	— ” —
	Текст статьи	русс.	
	Библиография	на языке источников	

2. Отдельный файл-справка об авторах, включая

Данные	Язык	Требования
ФИО (полностью)	русс.	указывается для каждого автора
должность		
место работы		
электронная почта		
Полная контактная информация (включая адрес и телефон)		по первому автору

Рекомендации по объёму основного текста статьи включая библиографию приблизительные. Для своего удобства при подсчёте листажа вы можете ориентироваться на следующий набор параметров: Times New Roman 12 pt, интервал между строками единица, между абзацами — «авто» или 0. Впрочем, не будет большой беды, если шрифт окажется Arial: в данном случае содержание гораздо важнее формы.

3. Файлы таблиц, графиков, изображений и других иллюстраций к статье

Все **таблицы и графики**, подготовленные в Excel и других приложениях Microsoft Office, должны быть включены в отсылаемый пакет документов, наряду с файлом статьи.

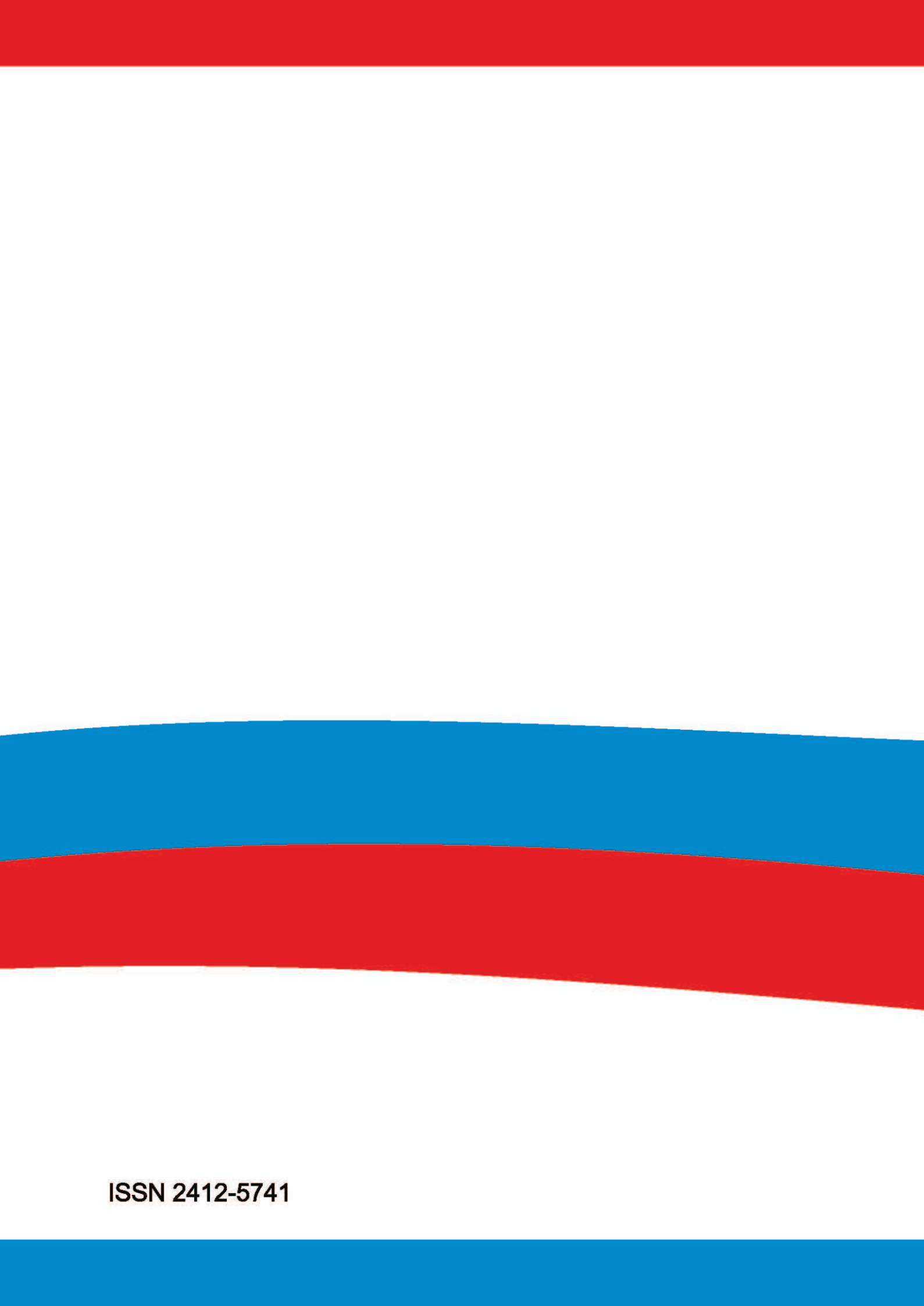
Соответственно, вам не обязательно владеть передовой техникой их «внедрения» (англ. embedding) в документы Word. Достаточно вписать рядом с заголовком иллюстрации (табл. 1, илл. 2 и т.п.) название соответствующей закладки (англ. sheet) или графика (англ. chart) в высланном вами файле Excel.

Поскольку цвета при чёрно-белой печати передаются полутонами серого, обязательно проверьте, как выглядят и насколько читаемы и различимы ваши графики, схемы и фотографии в типографском варианте.

Изображения, добавленные в статью (фотографии, сканы, скриншоты и пр.), также присоединяются к письму в виде отдельных файлов соответствующих форматов (BMP, PNG, JPG, GIF).

4. Файл – справку системы Антиплагиат

5. Экспертное заключение с места работы в случае, если работа выполнена в ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России



ISSN 2412-5741