



Непрерывное медицинское образование и наука

Научно-методический
рецензируемый
журнал

Том 19, № 4/2024

ISSN 2412-5741



Непрерывное медицинское образование и наука

12+

Научно-методический рецензируемый журнал

Том 19, № 4/2024

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:

Альтман Давид Шурович (Челябинск)
Антонов Владимир Николаевич (Челябинск)
Ануфриева Светлана Сергеевна (Челябинск)
Батурин Владимир Александрович (Ставрополь)
Брынза Наталья Семеновна (Тюмень)
Важенин Андрей Владимирович (Челябинск)
Долгушина Анастасия Ильинична (Челябинск)
Долгушина Валентина Федоровна (Челябинск)
Доможирова Алла Сергеевна (Москва)
Генкель Вадим Викторович (Челябинск)
Игнатова Галина Львовна (Челябинск)
Казачкова Элла Алексеевна (Челябинск)
Карпенко Андрей Анатольевич (Новосибирск)
Кетова Галина Григорьевна (Челябинск)
Ладейщиков Вячеслав Михайлович (Пермь)
Наркевич Артём Николаевич (Москва)
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 научного редактора журнала **eaagrigoricheva@gmail.com**.

Номер подписан в печать по графику 08.01.2025. Дата выхода 09.01.2025.

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

Содержание номера

Contents

Сосудистая хирургия		Vascular surgery	
Возможности консервативного лечения пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей C6–C6r и ранее ликвидированными поверхностными венами	3	Possibilities of conservative treatment of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities C6–C6r and previously eliminated superficial veins	
Фокин А. А., Борсук Д. А., Сазанов А. В., Жданов К. О.		Fokin A. A., Borsuk D. A., Sazanov A. V., Zhdanov K. O.	
Хирургия		Surgery	
Первый опыт применения двухэтапного лапароскопического гастрешунтирования по Roux	7	The first experience of using two steps laparoscopic Roux-en-y gastric bypass	
Пряхин А. Н.		Pryakhin A. N.	
Внутренние болезни		Internal medicine	
Портрет врача-терапевта с позиции гериатра	10	Portrait of a general practitioner from the perspective of a geriatrician	
Кузин А. И., Камерер О. В.		Kuzin A. I., Kamerer O. V.	
Общественное здоровье, организация и социология здравоохранения		Public health, organization and sociology of health care	
Роль врача-клинического фармаколога в работе врачебной комиссии медицинской организации	16	The role of a clinical pharmacologist in the work of the medical commission of a medical organization.	
Кетова Г. Г., Шамина О. М., Тарасова И. С., Полинов М. М., Шаклеина О. Б.		Ketova G. G., Shamina O. M., Tarasova I. S., Polinov M. M., Shakleina O. B.	
Онкология, лучевая терапия		Oncology, radiation therapy	
Рак лёгкого: эпидемиология, диагностика и профилактика (обзор литературы)	22	Lung cancer: epidemiology, diagnosis and prevention (literature review)	
Новикова С. В., Важенин А. В., Тюков Ю. А.		Novikova S. V., Vazhenin A. V., Tyukov Y. A.	
Результаты комбинированного лечения местно-распространенного рака толстой кишки с применением интраоперационной фотодинамической терапии	27	Results of combined treatment of local advanced colon cancer using intraoperative photodynamic therapy	
Крочек И. В., Ибатуллин Р. Д., Анчугова А. Е., Лаппа А. В.		Krochek I. V., Ibatullin R. D., Anchugova A. E., Lappa A. V.	
Фундаментальные исследования		Fundamental research	
Современные аспекты моделирования церебрального инсульта	34	Modern aspects of cerebral stroke modeling	
Осиков М. В., Шеломенцев А. В.		Osikov M. V., Shelomentsev A. V.	
Справочный раздел		Reference section	
В помощь авторам статей	40	Help to the paper authors	

УДК 616.14-089

Возможности консервативного лечения пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей C6–C6r и ранее ликвидированными поверхностными венами

А. А. Фокин^{1, 2}, Д. А. Борсук^{1, 3, 4}, А. В. Сазанов⁵, К. О. Жданов⁴¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия² Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Республика Узбекистан³ Казахстанско-Российский медицинский университет, Алмата, Казахстан⁴ СМТ клиника, ООО «Современные Медицинские технологии», Челябинск, Россия⁵ ГАУЗ «Областная клиническая больница №3», Челябинск, Россия

Possibilities of conservative treatment of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities C6–C6r and previously eliminated superficial veins

A. A. Fokin^{1, 2}, D. A. Borsuk^{1, 3, 4}, A. V. Sazanov⁵, K.O. Zhdanov⁴¹ South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia² Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan³ Kazakhstan-Russian Medical University, Almaty, Kazakhstan⁴ SMT-Clinic, LLC «Modern Medical Technologies», Chelyabinsk, Russia⁵ Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russia

Аннотация: Венозные трофические язвы широко распространены, затрагивают около 1% взрослого населения и представляют значительное социальное и экономическое бремя. Отдельной категорией пациентов являются лица с незаживающими или рецидивно возникшими язвами после ранее перенесенных открытых или эндоваскулярных операций на поверхностных венах ввиду их варикозного расширения. Нами наблюдались 13 подобных больных без сахарного диабета – 5 мужчин и 8 женщин. Средний возраст составил 58,7±5,3 лет. В соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями выполнялась компрессия пораженных конечностей трехслойными бандажами, а также назначалась адъювантная флеботропная терапия. После санации и щадящего дебридмента применялись суперабсорбирующие повязки Zetuvit Plus Silicone с контактным слоем из силикона. Пациенты лечились амбулаторно, смена покрытия производилась через 3–5 дней, далее эти сроки расширялись. Улучшение отмечалось начиная с 7–8 суток. К исходу второго месяца у 11 из 13 человек рана зажила, у одного больного существенно уменьшилась в размерах. Исходя из представленного опыта, повязки Zetuvit Plus Silicone соответствуют современной концепции влажного ведения хронических ран с обильной экссудацией, обеспечивают активное поглощение отделяемого и неприятного запаха, создают оптимальный микроклимат и условия для заживления, защищают уязвимую кожу вокруг раны, сохраняют температурную стабильность и с психосоциальным комфортом для пациентов позволяют приходить к хорошим результатам консервативного лечения, в частности, при ранее удаленных поверхностных венах.

Ключевые слова: венозные трофические язвы; консервативное лечение; повязки Zetuvit Plus Silicone.

Abstract: Venous ulcers are widespread. Affecting about 1% of the adult population they represent a significant social and economic burden. A special category of patients who have non-healing or recurrent ulcers after previously open or endovascular surgery on superficial varicose veins. We observed 13 such patients without diabetes mellitus – 5 men and 8 women. The average age was 58.7±5.3 years. In accordance with Russian and international clinical guidelines, compression of the affected limbs with three-layer bandages was performed. Also, adjuvant phlebotropic therapy was prescribed. After sanitation and gentle debridement, superabsorbent dressings Zetuvit Plus Silicone with a contact layer of silicone were used. Patients were treated on an outpatient basis, the dressing was changed every 3–5 days, then these periods were extended. Improvement was noted after 7–8 days. By the end of the second month, the wound had healed in 11 of 13 patients, and significantly decreased in size in one patient. Based on the presented experience, Zetuvit Plus Silicone dressings is the modern concept of moist management of chronic wounds with abundant exudation. They provide active absorption of discharge and unpleasant odor, create an optimal microclimate and conditions for healing, protect vulnerable skin around the wound, maintain temperature stability and allow for good results of conservative treatment with psychosocial comfort for patients (in particular, with previously eliminated superficial veins).

Keywords: venous ulcers; conservative management; Zetuvit Plus Silicone dressings

Трофические язвы (ТЯ) венозной этиологии составляют от 60 до 80% всех язв нижних конечностей и затрагивают около 1% взрослого населения [1, 2, 3]. Трехмесячный показатель их закрытия оценивается в

40%, после чего рецидив развивается у 80% в течение 3 месяцев [4, 5]. Распространенность и заболеваемость увеличиваются с возрастом, который также отрицательно влияет на заживление, повторное образование и

приверженность пациентов к лечению [6,7,8]. Больные с ТЯ часто сообщают о снижении качества жизни вследствие боли, неприятного запаха и экссудата [9, 10].

Причинами их развития выступают обструкция глубоких вен и патологический рефлюкс по поверхностной или глубокой системе с возможностью различных сочетаний, при этом особая и в определенной степени наиболее нестандартная группа пациентов – лица с незаживающими или рецидивно возникшими ТЯ после уже перенесенных открытых или эндоваскулярных операций на поверхностных венах ввиду их варикозного расширения [11, 12, 13, 14].

Подобная ситуация может складываться на фоне интравенозного блока в илюиофemorальном или, реже, инфраингвинальном сегменте, экстравазальной компрессии различной этиологии, аксиального рефлюкса по глубокой системе или вследствие уже состоявшихся трофических изменений тканей дистальных отделов голени. Среди самостоятельных этиологических факторов ТЯ можно также выделить абдоминальное ожирение и негативное влияние гиподинамии [15]. Кроме того, у старших возрастных групп отягощенный коморбидный фон и стенозирующая патология артерий ухудшают течение процессов заживления [16].

В подобных случаях в дополнение к ультразвуковому дуплексному сканированию венозной системы и оценки лодыжечно-плечевого индекса необходимо выполнить ряд диагностических тестов, среди которых на первый план выходит спиральная компьютерная томография-флебография (возможна магнитно-резонансная томография) с перспективой последующей субтракционной рентгеноконтрастной флебографии и внутрисосудистым ультразвуковым исследованием с решением вопроса о стентировании илюиофemorального сегмента и/или планировании вмешательства на глубоких венах. Также в ряде случаев оптимально проведение воздушной плетизмографии, способной определить гемодинамическое влияние рефлюкса и обструкции [11,17]. К сожалению, методика, применяемая в большинстве исследований, недоступна на территории РФ.

Необходимо заметить, что за последние годы хирургия глубокой системы значительно шагнула вперед – расширился диапазон возможностей эндовенозных вмешательств за счет эволюции типов стентов, каждый из которых имеет свои преимущества в определенном анатомическом аспекте [18]. Кроме того, появились и новые перспективы внутрисосудистого устранения аксиального глубокого рефлюкса имплантацией искусственного клапана или системой BlueLeaf [19, 20]. Однако не стоит забывать и об открытых операциях, где также накоплен существенный опыт [11, 12].

Вместе с тем эндовенозные процедуры, открытая хирургия и, зачастую, даже диагностическая томография-флебография недоступны многим пациентам по целому ряду технико-организационных причин. Основными факторами выступают узкая специализация подобной помощи, способной оказываться только в немногочисленных отдельных выделенных центрах, а также значительный финансовый аспект.

Подобное положение дел расширяет значение оптимального консервативного лечения, в котором на первое место выходит адекватная компрессия нижних

конечностей преимущественно многослойными бандажами [11, 13]. Добавление флеботропных препаратов также возможно, однако носит адьювантный характер [11,12,13]. Отметим, что только компрессионная терапия способна безоперационно влиять на венозную гемодинамику при повседневной активности, тем самым способствуя в определенной степени патогенетической коррекции рассматриваемых заболеваний.

В то же время как сама язва, так и наложенный бандаж способствуют болевому синдрому в зоне трофических расстройств. Ликвидация компрессией отека усиливает выделение экссудата из раны, борьба с которым имеет особое значение для заживления ТЯ. В этой связи принципиальным становится местное лечение в промежутках между механическим дебридментом. Так, в наиболее приемлемых клинических рекомендациях Общества сосудистой хирургии и Американского венозного форума 2016 года, не теряющих актуальности на сегодняшний день и не имеющих переиздание, предлагается накладывать повязку, поглощающую венозный экссудат, поддерживающую влажную среду и защищающую кожу вокруг ТЯ [11].

Однако с течением времени требования к перевязочным материалам стали более высокими. Появилась потребность не только в поддержании баланса между абсорбцией избыточного экссудата и оптимальной влажной средой, но и в снижении количества перевязок, обеспечении раневого покоя, уменьшении локального болевого синдрома, поглощении неприятного запаха, а также в повышении психологического комфорта пациентов. Также отмечается растущая тенденция к использованию силикона в качестве атравматического адгезивного компонента для безболезненной смены покрытия. Силикон инертен, не вступает в химические взаимодействия с язвой и не влияет на клетки, ответственные за заживление. Благодаря легкости удаления он не травмирует рану и очень хорошо переносятся окружающей кожей.

Перечисленным условиям соответствует стерильная суперабсорбирующая повязка с контактными силиконовым слоем Zetuvit Plus Silicone (Paul Hartmann AG, Германия) (рис. 1), доказавшая свою эффективность в нескольких клинических исследованиях [21, 22]. Основными ее преимуществами являются:

- высокая впитывающая и удерживающая способность;
- снижает загрязнение язвы;
- предотвращает подтекание экссудата;
- поддерживает оптимальный микроклимат в ране;
- обеспечивает подходящую скорость проницаемости водяных паров;
- защищает уязвимую кожу вокруг раны;
- сохраняет впитывающие свойства в условиях компрессии;
- снижает активность избыточных матриксных металлопротеиназ;
- благодаря силиконовому слою снижает риск повреждения кожи при смене повязок;
- поглощает неприятный запах;
- обеспечивает комфорт и улучшает психосоциальное самочувствие пациентов;
- прозрачную границу можно срезать, подгоняя ее под форму язвенного дефекта.

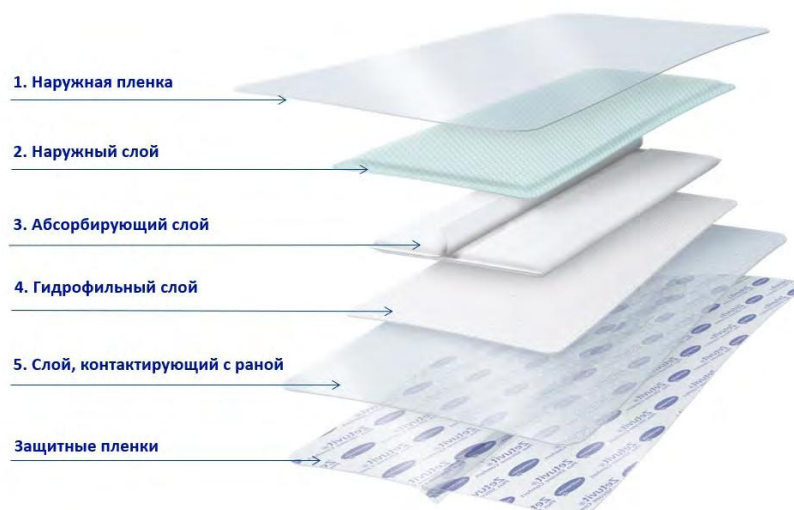


Рисунок 1. Строение суперабсорбирующей повязки с контактным силиконовым слоем Zetuvit Plus Silicone (Paul Hartmann AG, Германия)

Как упоминалось ранее, максимально широкая помощь больным с незаживающими или развившимися повторно ТЯ после уже перенесенных открытых или эндоваскулярных операций на поверхностных венах не всегда представляется возможной по целому ряду причин. В рамках работы отделения сосудистой хирургии государственной больницы нами наблюдались 13 пациентов без сахарного диабета, перенесших в анамнезе венэктомии или эндовенозную лазерную коагуляцию – в 10 случаях большой подкожной вены, в 3 случаях малой подкожной вены. Мужчин было 5, женщин – 8. Средний возраст составил $58,7 \pm 5,3$ лет. ТЯ с экссудацией разной степени выраженности в нижней трети голени у внутренней лодыжки после операции не зажила у 3 человек, у 10 больных образовалась через 13–25 (медиана 20,5) месяцев после вмешательства. По данным ультразвукового дуплексного сканирования глубокие вены конечностей, включая подвздошные сегменты, были проходимы.

В соответствии с российскими и зарубежными клиническими рекомендациями пациентам выполнялась компрессия пораженных конечностей трехслойными бандажами, а также назначалась флеботропная терапия – диосмин (Флебодия 600) на протяжении не менее 3 месяцев и сулодексид (Вессел Дуо Ф) сначала внутримышечно 15–16 дней, затем 2 месяца перорально.

После санации ТЯ и щадящего дебридмента применялись суперабсорбирующие повязки Zetuvit Plus Silicone с контактным слоем из силикона. Пациенты лечились амбулаторно, смена покрытия производилась через 3–5 дней. По мере уменьшения экссудации эти сроки расширялись. На начальном этапе указанная по-

вязка сочеталась с мягкими антисептиками. Улучшение отмечалось начиная с 7–8 суток. К исходу второго месяца у 11 из 13 человек рана зажила, у одного больного существенно сократилась в размерах.

Суммируя, венозные ТЯ представляют значительное социальное и экономическое бремя с приближенными годовыми затратами в 102 миллиона фунтов стерлингов в Великобритании [23], 32 миллиарда долларов в Соединенных Штатах [24] и 3 миллиарда австралийских долларов в Австралии [25]. Согласно данным недавно опубликованного систематического обзора с метаанализом Probst S. et al. их распространенность в популяции по всему миру составляет 0,32%, заболеваемость 0,17% в год, что в абсолютных цифрах становится достаточно существенным числом [26].

У пациентов с ТЯ венозной этиологии, в особенности не имеющих перспектив успешной хирургии, применение многослойных компрессионных бандажей, активная длительная флеботропная терапия и современные перевязочные материалы позволяют в большинстве случаев добиваться клинического улучшения. Повязки Zetuvit Plus Silicone соответствуют современной концепции влажного ведения хронических ран с обильной экссудацией, обеспечивая активное поглощение отделяемого и неприятного запаха, создают оптимальный микроклимат и условия для заживления, защищают уязвимую кожу вокруг раны, сохраняют температурную стабильность и с психосоциальным комфортом для пациентов позволяют приходить к хорошим результатам консервативного лечения, в частности, при ранее удаленных поверхностных венах.

Литература

1. Körber A., Jockenhöfer F., Sondermann W. et al. First manifestation of leg ulcers: Analysis of data from 1000 patients // *Der Hautarzt*. – 2017. – Т. 68. – С. 483–491.
2. Körber A., Klode J., Al-Benna S. et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2011. – Т. 9. – №. 2. – С. 116–121.
3. Guest J. F., Fuller G. W., Vowden P. Cohort study evaluating the burden of wounds to the UK's National Health Service in 2017/2018: update from 2012/2013 // *BMJ open*. – 2020. – Т. 10. – №. 12. – С. e045253.
4. Rajhathy E. M., Murray H. D., Roberge V. A., Woo K. Y. Healing rates of venous leg ulcers managed with compression therapy: a secondary analysis of data // *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. – 2020. – Т. 47. – №. 5. – С. 477–483.

5. Abbade L. P. F., Lastória S. Venous ulcer: epidemiology, physiopathology, diagnosis and treatment //International journal of dermatology. – 2005. – Т. 44. – №. 6. – С. 449-456.
6. Berenguer Pérez M., López-Casanova P., Sarabia Lavín R. et al. Epidemiology of venous leg ulcers in primary health care: Incidence and prevalence in a health centre—A time series study (2010-2014) //International Wound Journal. – 2019. – Т. 16. – №. 1. – С. 256-265.
7. Raffetto J. D., Ligi D., Maniscalco R. et al. Why venous leg ulcers have difficulty healing: overview on pathophysiology, clinical consequences, and treatment //Journal of clinical medicine. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 29.
8. Weller C. D., Richards C., Turnour L., Team V. Patient explanation of adherence and non-adherence to venous leg ulcer treatment: a qualitative study //Frontiers in pharmacology. – 2021. – Т. 12. – С. 663570.
9. Probst S., Séchaud L., Bobbink P. et al. The lived experience of recurrence prevention in patients with venous leg ulcers: an interpretative phenomenological study //Journal of tissue viability. – 2020. – Т. 29. – №. 3. – С. 176-179.
10. González-Consuegra R. V., Verdú J. Quality of life in people with venous leg ulcers: an integrative review //Journal of advanced nursing. – 2011. – Т. 67. – №. 5. – С. 926-944.
11. O'Donnell T. F. Jr, Passman M. A., Marston W. A. et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum //Journal of vascular surgery. – 2014. – Т. 60. – №. 2. – С. 3S-59S.
12. Mosti G., De Maeseneer M., Cavezzi A. et al. Society for Vascular Surgery and American Venous Forum Guidelines on the management of venous leg ulcers: the point of view of the International Union of Phlebology //International angiology: a journal of the International Union of Angiology. – 2015. – Т. 34. – №. 3. – С. 202-218.
13. De Maeseneer M. G., Kakkos S. K., Aherne T. et al. Editor's choice—European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs //European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2022. – Т. 63. – №. 2. – С. 184-267.
14. Gloviczki P., Lawrence P. F., Wasan S.M. et al. The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II: Endorsed by the Society of Interventional Radiology and the Society for Vascular Medicine //Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2024. – Т. 12. – №. 1. – С. 101670.
15. Langan E. A., Wienandt M., Bayer A. et al. Effect of obesity on venous blood flow in the lower limbs //JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2023. – Т. 21. – №. 6. – С. 622-629.
16. Mazzolai L., Teixeira-Tura G., Lanzi S. et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM) //European heart journal. – 2024. – Т. 45. – №. 36. – С. 3538-3700.
17. Lee B. B., Nicolaides A. N., Myers K. et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence //Int Angiol. – 2016. – Т. 35. – №. 3. – С. 236-352.
18. Vedantham S., Weinberg I., Desai K. R. et al. Society of interventional radiology position statement on the management of chronic iliofemoral venous obstruction with endovascular placement of metallic stents //Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2023. – Т. 34. – №. 10. – С. 1643-1657. e6.
19. Ulloa J. H., Glickman M. One-year first-in-human success for venovalve in treating patients with severe deep venous insufficiency //Vascular and Endovascular Surgery. – 2022. – Т. 56. – №. 3. – С. 277-283.
20. Marston W., Muluk S., Sadek M. et al. Initial US experience with the BlueLeaf Endovenous Valve Formation System //Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. – 2022. – Т. 10. – №. 2. – С. 566.
21. Barrett S., Rippon M., Rogers A. A. Treatment of 52 patients with a self-adhesive siliconised superabsorbent dressing: a multicentre observational study //Journal of Wound Care. – 2020. – Т. 29. – №. 6. – С. 340-349.
22. Atkin L., Barrett S., Chadwick P. et al. Evaluation of a superabsorbent wound dressing, patient and clinician perspective: a case series //Journal of wound care. – 2020. – Т. 27. – №. 2. – С. 174-182.
23. Urwin S., Dumville J. C., Sutton M., Cullum N. Health service costs of treating venous leg ulcers in the UK: evidence from a cross-sectional survey based in the north west of England //BMJ open. – 2022. – Т. 12. – №. 1. – С. e056790.
24. Nussbaum S. R., Carter M. J., Fife C. E. et al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds //Value in health. – 2018. – Т. 21. – №. 1. – С. 27-32.
25. Weller C., Evans S. Venous leg ulcer management in general practice: Practice nurses and evidence based guidelines //Australian family physician. – 2012. – Т. 41. – №. 5.
26. Probst S., Saini C., Gschwind G. et al. Prevalence and incidence of venous leg ulcers—a systematic review and meta-analysis //International wound journal. – 2023. – Т. 20. – №. 9. – С. 3906-3921.

Сведения об авторах

Фокин Алексей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, заведующий кафедрой хирургии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; профессор кафедры хирургии №2 Самаркандского государственного медицинского университета

Адрес: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, телефон 8 (351) 232-73-71, электронная почта alanfokin@yandex.ru

Борсук Денис Александрович, доктор медицинских наук, ассистент кафедры хирургии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; приглашенный профессор кафедры хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Казахстанско-Российского медицинского университета; врач-флеболог СМТ-клиники (ООО «Современные Медицинские технологии»)

Электронная почта borsuk-angio@mail.ru

Сазанов Алексей Владимирович, заведующий отделением сосудистой хирургии ГАУЗ «Областная клиническая больница №3» г. Челябинска, Электронная почта sazanav@mail.ru

Жданов Константин Олегович, врач-флеболог СМТ-клиники (ООО «Современные Медицинские технологии») Электронная почта freebiker74@mail.ru

УДК 616.33-089.844

Первый опыт применения двухэтапного лапароскопического гастрешунтирования по Roux

А. Н. Пряхин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск
Государственное автономное учреждение здравоохранения «Областная клиническая больница № 3», Челябинск

The first experience of using two steps laparoscopic Roux-en-y gastric bypass

A. N. Pryakhin

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk
«Regional clinical hospital № 3», Chelyabinsk

Аннотация. Лапароскопическое гастрешунтирование по Roux – одна из наиболее эффективных бариатрических, метаболических и антирефлюксных операций, но вместе с тем одна из самых сложных и продолжительных по времени. С целью уменьшения длительности и травматичности операции у пациентов с высоким риском анестезии и хирургического вмешательства и/или сопутствующей тяжелой абдоминальной патологией в 7 наблюдениях применена двухэтапная методика классического гастрешунтирования по Roux. Продолжительность первого этапа варьировала от 90 до 190 минут и зависела главным образом от вида и сложности сопутствующей абдоминальной патологии. Через 7 суток всем больным выполнен второй этап гастрешунтирования. Время выполнения второго этапа не превышало одного часа. Конверсий, интраоперационных и послеоперационных осложнений не было. Все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии на третьи сутки после второго этапа операции. **Вывод:** у бариатрических пациентов с высоким риском анестезии и оперативного вмешательства и/или сопутствующей тяжелой абдоминальной патологией, а также при возникновении дополнительных хирургических и анестезиологических рисков в ходе операции гастрешунтирование по Roux может быть успешно разделено на два этапа.

Ключевые слова: бариатрическая хирургия; двухэтапное гастрешунтирование по Roux.

Abstract. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass is one of the most effective bariatric, metabolic and antireflux operations, but at the same time one of the most difficult and time-consuming. In order to reduce the duration and traumatism of surgery in patients with a high risk of anesthesia and surgery and/or concomitant severe abdominal pathology a two steps laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass technique was used in 7 cases. The duration of the first stage varied from 90 to 190 minutes and depended mainly on the type and complexity of concomitant abdominal pathology. After 7 days all patients underwent the second stage of gastric bypass surgery. The execution time of the second stage did not exceed one hour. There were no conversions, intraoperative and postoperative complications. All patients were discharged from the hospital in satisfactory condition on the third day after the second stage of surgery. **Conclusion:** in bariatric patients with a high risk of anesthesia and surgery and/or concomitant severe abdominal pathology, as well as in the event of additional surgical and anesthetic risks during surgery Roux-en-Y gastric bypass can be successfully divided into two stages.

Keywords: bariatric surgery; two steps Roux-en-Y gastric bypass.

Лапароскопическое гастрешунтирование по Roux (Roux-en-Y gastric bypass) является одной из наиболее эффективных бариатрических, метаболических и антирефлюксных операций [1, 2, 3]. Вместе с тем гастрешунтирование по Roux – одно из самых сложных и продолжительных по времени бариатрических вмешательств. Эти недостатки существенно ограничивают применение Roux-en-Y gastric bypass у бариатрических пациентов с тяжелой коморбидной патологией. Известно, что риск сосудистых и других осложнений прямо пропорционален длительности и травматичности оперативного вмешательства [3, 4, 5]. С целью уменьшения травматичности гастрешунтирования и длительности пребывания на операционном столе пациентов с высоким риском анестезии и оперативного вмешательства и/или сопутствующей тяжелой абдоминальной патологией нами с 2020 года в ГАУЗ ОКБ № 3

города Челябинска применяется двухэтапная методика классического гастрешунтирования по Roux.

Материал и методы. Двухэтапное гастрешунтирование по Roux было предложено 8 пациентам с алиментарно-конституционным ожирением II-III степени (ИМТ от 37 до 45 кг/м²) в возрасте от 62 до 76 лет. Один пациент отказался от второго этапа операции, в связи с этим исключен из исследования. Пациентов мужского пола было 2 (28,6%), женщин – 5 (71,4%). Все пациенты имели III класс риска анестезии и оперативного вмешательства по классификации ASA за счет сочетания 2–4 сопутствующих заболеваний: гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, нарушение ритма сердца, бронхиальная астма, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Сопутствующий сахарный диабет 2 типа выявлен у 3 (42,9%) пациентов. Сопутствующая абдоминальная патология обнаружена

у 5 (71,4%) пациентов: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы III типа по международной классификации – 3 случая; выраженный спаечный процесс после ранее перенесенных бариатрических и антирефлюксных вмешательств – 2 наблюдения.

Технические аспекты двухэтапного гастрощунтирования по Roux. Оперативные вмешательства выполнялись через лапароскопический доступ.

Первый этап начинали с коррекции сопутствующей абдоминальной патологии (при наличии): устранение грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и адгезиолизис. Затем с помощью эндоскопических линейных сшивающе-режущих аппаратов производили формирование малого желудка по малой кривизне кардиального отдела в виде трубки длиной 5 см на зонде 32 Fr. Заканчивали операцию формированием ручного двухрядного анастомоза по типу «конец в бок» диаметром 15–18 мм между дистальным концом малого желудка и тощей кишкой. Длина приводящей (билиопанкреатической) петли от дуоденоюнального перехода до гастроеюноанастомоза варьировала от 100 см до 200 см и зависела от исходного индекса массы тела пациента и общей длины тонкого кишечника.

Через 7 суток (после полного восстановления функции ЖКТ и дооперационной физической активности пациентов) выполняли второй этап гастрощунтирования.

Второй этап операции предусматривал Y-образное отключение петли тонкой кишки по Roux несущей гастроеюноанастомоз с формированием межкишечного аппаратного анастомоза по типу «бок в бок» и ушивание окна брыжейки тонкой кишки. Длина алиментарной петли от гастроеюноанастомоза до межкишечного анастомоза во всех наблюдениях составляла 100 см.

Результаты. Продолжительность первого этапа гастрощунтирования варьировала от 90 до 190 минут и зависела главным образом от вида и сложности сопутствующей абдоминальной патологии. Конверсий, интраоперационных и послеоперационных осложнений не было.

Время выполнения второго этапа не превышало одного часа. Интраоперационных, послеоперационных осложнений и конверсий не было. Все пациенты были активизированы через 2–3 часа после операции. Энтеральное питание возобновляли через 18–20 часов. Все пациенты выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии на третьи сутки после второго этапа операции.

Через год после вмешательства у бариатрических пациентов наблюдалось снижение избыточного веса в среднем на 81%. У всех больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа достигнута полная ремиссия заболевания ($HbA_{1c} < 6\%$) без гипогликемической

терапии. Рецидивов грыж пищеводного отверстия диафрагмы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сроки наблюдения от года до четырех лет не зарегистрировано.

Обсуждение. На сегодняшний день общепринятой тактикой хирургического лечения бариатрических пациентов с суперожирением ($ИМТ \geq 50 \text{ кг/м}^2$) и/или тяжелой сопутствующей коморбидной патологией является выполнение продольной резекции желудка с последующим (после частичного снижения веса и улучшения физического статуса) выполнением какой-либо шунтирующей операции [4, 6]. Данный подход эффективен и безопасен, но имеет ряд недостатков. Хирургическое лечение затягивается на 1–2 года и требует повторной подготовки, обследования и госпитализации пациентов. В связи с этим пациенты часто отказываются от второго этапа бариатрического вмешательства, либо обращаются несвоевременно (после повторного набора веса). В нашей клинике данная схема лечения в течении 7 лет была предложена 163 пациентам, на второй этап своевременно явились только 73 (44,8%) пациента. Кроме того, между этапами большинство пациентов вынуждены принимать ингибиторы протонной помпы, гиполипидемические средства при наличии гиперлипидемии, а также продолжать гипогликемическую терапию при наличии сахарного диабета.

Предложенная нами схема позволяет закончить комбинированное хирургическое лечение ожирения и метаболического синдрома в течении семи суток за одну госпитализацию без дополнительной подготовки и обследования пациентов. Второй этап хорошо переносится больными и не увеличивает сроки послеоперационной реабилитации.

Необходимо отметить, что при необходимости сроки проведения второго этапа гастрощунтирования по Roux можно увеличить до нескольких месяцев без существенных рисков для пациента. Как показывает наш клинический случай допустим даже отказ от второго этапа хирургического лечения.

Предложенная хирургическая тактика может быть успешно применена при возникновении дополнительных хирургических и анестезиологических рисков в ходе операции гастрощунтирование по Roux и необходимости быстро завершить вмешательство.

Выводы. Таким образом, у бариатрических пациентов с высоким риском анестезии и оперативного вмешательства (пациенты III класса по классификации ASA) и/или сопутствующей тяжелой абдоминальной патологией, а также при возникновении дополнительных хирургических и анестезиологических рисков в ходе операции гастрощунтирование по Roux может быть успешно разделено на два этапа. Эффективность и безопасность метода требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (Лечение морбидного ожирения у взрослых) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова и др. // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – С. 53–70. doi: 10.14341/OMET2018153-70.
2. Aminian, A. Individualized metabolic surgery score: procedure selection based on diabetes severity / A. Aminian // Ann. Surg. – 2017. – Vol. 266, № 4. – P. 650–657.

3. Maclellan, W.C. Laparoscopic gastric bypass: still the gold standard? / W.C. Maclellan, J.M. Johnson // Surg. Clin. North Am. – 2021. – Vol. 101, № 2. – P. 161–175. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.12.013>.
4. Ghiassi, S. Safety and efficacy of bariatric and metabolic surgery / S. Ghiassi, J.M. Morton // Curr. Obes. Rep. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 159–164. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00377>.
5. Review of commonly performed bariatric surgeries: Imaging features and its complications / D. Gandhi, U. Boregowda, P. Sharma et al. // Clin. Imaging. – 2021. – Vol. 72. – P. 122–135. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.11.020>.
6. Принципы выбора повторных бариатрических операций (обзор литературы) / Ю.И. Яшков, Ю.И. Седлецкий, Д.И. Василевский и др. // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 1. – С. 95–104. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-1-95-104.

Сведения об авторе

Пряхин Александр Николаевич, профессор кафедры хирургии Института дополнительного профессионального образования, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, телефон 8 (351) 232-73-71, электронная почта pryakhin.aleksandr.74@mail.ru

Портрет врача-терапевта с позиции гериатра

А. И. Кузин, О. В. Камерер

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

Portrait of a general practitioner from the perspective of a geriatrician

A. I. Kuzin, O. V. Kameroner

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Цель работы: оценить социально-психологическое состояние и социально-медицинский статус практикующего врача. На здоровье влияет огромное число факторов, в том числе и профессиональных. И это особое направление, требующее глубокого изучения неблагоприятных факторов производственной деятельности и разработки методов их коррекции. Заболеваемость медицинских работников по сравнению с другими работниками бюджетных отраслей очень высока. Примерно в 30 раз выше, чем у педагогов и в 33 раза выше, чем в сфере торговли. Казалось бы, люди, вооруженные самыми современными знаниями о том, как сохранить здоровье, должны жить дольше остальных, но в реальности все оказалось в точности до наоборот. Что стоит за этим парадоксом? Проведено исследование у 107 врачей терапевтического профиля (терапевты, ВОП, кардиологи, эндокринологи), проходящих обучение на циклах повышения квалификации на кафедре клинической фармакологии и терапии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Использовали анкетный метод с применением специализированных гериатрических опросников, характеризующих психо-эмоциональный и социально-медицинский статус врача: анкета «Возраст не помеха», когнитивная шкала оценки, опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF), опросник С.Г. Корчагиной на социальную депривацию, калькулятор мультиморбидности CIRS-G Score Calculator, оценка полипрагмазии, эмоциональная шкала Хокинса. **Заключение.** Здоровье врача вызывает серьезные опасения. Так социально-психологическое состояние 100% характеризуется статусом одиночества различной степени выраженности. У каждого пятого (21,50%) врача эмоциональный статус был существенно снижен с преобладанием негативных эмоций. У 9 из 10 врачей (89,73%) были клинически значимые проблемы со здоровьем. А у каждого 12 (8,41%) было подозрение на синдром старческой астении.

Ключевые слова: социально-психологическое, эмоциональное здоровье врача; чувство одиночества; полипатия; полипрагмазия; подозрение на старческую астению.

Abstract. Purpose of the work: to assess the socio-psychological state and socio-medical status of a practicing physician. Health is affected by a huge number of factors, including professional ones. And this is a special area that requires a deep study of unfavorable factors of industrial activity and the development of methods for their correction. The morbidity of medical workers compared to other workers in the budgetary sectors is very high. About 30 times higher than that of teachers and 33 times higher than in the trade sector. It would seem that people armed with the most modern knowledge on how to maintain health should live longer than others, but in reality everything turned out to be exactly the opposite. What is behind this paradox? A study was conducted among 107 doctors of the therapeutic profile (therapists, general practitioners, cardiologists, endocrinologists) undergoing advanced training at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy of the Institute of Continuing Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. We used a questionnaire method with specialized geriatric questionnaires characterizing the psycho-emotional and socio-medical status of the doctor: the questionnaire "Age is not a hindrance", a cognitive assessment scale, a WHO questionnaire for assessing the quality of life (WHOQOL-BREF), a questionnaire by S.G. Korchagina on social deprivation, a calculator of multimorbidity CIRS-G Score Calculator, an assessment of polypharmacy, and the Hawkins emotional scale. **Conclusion.** The health of the doctor raises serious concerns. Thus, the socio-psychological state of 100% is characterized by the status of loneliness of varying degrees of severity. Every fifth (21.50%) doctor had a significantly reduced emotional status with a predominance of negative emotions. 9 out of 10 doctors (89.73%) had clinically significant health problems. And every 12 (8.41%) had a suspicion of frailty syndrome.

Keywords: socio-psychological, emotional health of a physician; feeling of loneliness; polypathya; polypharmacy; suspicion of senile asthenia.

Геронтология является наукой, изучающей биологические, социальные и психологические аспекты старения человека, его причины и способы борьбы с ним (путем омоложения). Составной частью геронтологии является гериатрия — учение об особенностях лечения и профилактики заболеваний в пожилом и старческом возрасте. Вопросы профилактики в гериатрии выходят на первое место в связи с увеличением продолжительности жизни, и главным образом, с увеличением продолжительности здоровой жизни. На 47 пленарном заседании ООН от 16 октября 1992 года была принята декларация по проблемам старения, в которой говорится, что «... старение происходит в течении всей жизни и что подготовка к старости должна начинаться в детстве и продолжаться на протяжении всего жизненного цикла». По сути содержания, это означает необходимость в антивозрастной терапии с самого раннего возраста, а не только в пожилом и старческом ее отрезке жизни. Сегодня известно, что на здоровье влияет огромное число факторов, в том числе и профессиональных. Это особое направление, требующее глубокого изучения неблагоприятных факторов производственной деятельности, разработки методов их коррекции. Профессиональными факторами риска интересовались с давних времен. Так, в американском научном журнале (*Longevity of Persons Engaged in Different Occupations Scientific American Magazine vol. XIII, No 47 New York July 31 1858*) приводят статистику средней продолжительности жизни людей, занятых различными видами деятельности. Выявлены факты: «дольше всех живут банковские служащие, их средний возраст от 68 до 76 лет; далее идут судьи 65 лет, а затем земледельцы, чей средний показатель составляет от 63 до 93 лет; священнослужители, бондари, джентльмены, военные офицеры и корабельные плотники в среднем составляют от 55 до 60 лет; кузнецы, мясники, набивщики ситца, юристы, шляпники, торговцы, врачи и канатоходцы достигают возраста от 50 до 55 лет; плотники, каменщики и торговцы живут от 45 до 50 лет; банкиры, редакторы, ювелиры, мануфактуристы, механики, художники, сапожники и портные живут в среднем от 40 до 45 лет; машинисты, музыканты и печатники живут от 35 до 40 лет; а клерки, оперативники и учителя живут меньше всех - всего от 30 до 35». Разница в продолжительности жизни в различных специальностях отличается почти в 2 раза. Средняя продолжительность жизни врачей того времени меньше максимальной на 8-20 лет (в среднем на 14 лет) в изучаемой группе [1]. На сегодняшнем этапе жизни официальная статистика со ссылкой на ВОЗ утверждает, что «продолжительность жизни врачей в среднем на пятнадцать лет короче, чем у пациентов и по данным ВОЗ, составляет в среднем 54 года» [2]. О грустной «врачебной» статистике много лет назад написал в своей книге «Умершие доктора не лгут» доктор медицины Уоллок: «Средняя продолжительность жизни американцев сегодня – 75,5 лет, а продолжительность жизни магистра или врача – 58 лет. Заболеваемость медицинских работников по сравнению с другими работниками бюджетных отраслей очень высока.

Примерно в 30 раз выше, чем у педагогов и в 33 раза выше, чем в сфере торговли» [2].

Казалось бы, люди, вооруженные самыми современными знаниями о том, как сберечь здоровье, должны жить дольше остальных. Но, в реальности, все оказалось в точности до наоборот. Что стоит за этим парадоксом? Прежде всего, уместно вспомнить что означает понятие здоровья. Согласно определению ВОЗ: «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов». [3]. Это означает, что даже при условии первичной профилактики заболеваний, не обеспечивается поддержание здоровья в самом широком смысле этого слова.

Профессия медицинского работника относится к разряду стрессогенных факторов, требующая от него больших резервов самообладания и саморегуляции. И как следствие, врачебная профессиональная группа отличается одними из низких показателей физического, а нередко психического здоровья. Также известно, что у большинства врачей с годами эмоционально напряженной работы возрастает уровень тревоги, склонность к депрессии, появляются психосоматические нарушения, что нередко сопровождается использованием различных седативных средств, адаптогенов и злоупотребление алкоголем. Симптомы эмоционального выгорания проявляются в физической сфере (в виде бессонницы, утомления, слабости), эмоциональной сфере (эмоциональная ригидность, чувство одиночества и т.д.), интеллектуальной (потеря интереса ко всему новому, к саморазвитию, отказ от участия в обучающих семинарах и тренингах), поведенческой (нарушение пищевого поведения, усталость и т.д.), социальной (изоляция в коллективе, потеря интереса к хобби, потеря социальных связей). С точки зрения гериатрии, вышеописанные симптомы и расстройства при отсутствии иных очевидных причин являются проявлением ускоренного старения. Само старение, в том числе и ускоренное, приводит в первую очередь к психо-социальным последствиям, которые запускают развитие соматических заболеваний. Одним из проявлений социальных нарушений является нарушение социальных связей, социальной изоляции индивидуума. Социальная изоляция, характеризующаяся отсутствием достаточных социальных связей, одиночество, эмоциональное расстройство из-за ощущения оторванности от других является очевидным фактором ускоренного старения [4]. „Нет одиночества страшнее, чем одиночество в толпе.“ — Эдгар Аллан По. В связи с вышеизложенными фактами нами было проведено пилотное исследование с целью изучения некоторых социально-психологических и эмоциональных характеристики врача с фокусом на возрастное ускоренное старение. Особенность данного исследования в том, что при оценке эмоционального статуса акцент делался не только на депрессию, а оценивался весь спектр эмоций, как отрицательных, так и положительных, у врачей терапевтического профиля. Для решения этой задачи использовали шкалу Хокинса, которая позволя-

ет в широком диапазоне выбрать преобладающую эмоцию и дать ей количественную оценку.

Материал и методы.

Исследование проведено у 107 врачей терапевтического профиля (терапевты, врачи общей практики, кардиологи, эндокринологи), проходящих обучение по программам повышения квалификации на кафедре клинической фармакологии и терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Использовали анкетный метод с применением специализированных гериатрических опросников, характеризующих психо-эмоциональный, социально-медицинский статус врача: анкета «Возраст не помеха», когнитивная шкала, опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-

BREF), опросник С.Г. Корчагиной на социальную депривацию, калькулятор мультиморбидности CIRS-G Score Calculator, оценка полипрагмазии, эмоциональная шкала Хокинса. Применялся стандартный пакет статистической обработки.

Результаты.

Проведен комплексный анализ социально-психологических, медицинских и эмоциональных характеристик и качества жизни врача в зависимости от результатов теста на одиночество (таблица 1), эмоционального состояния (таблица 2), результатов теста «возраст не помеха» (таблица 3), статуса полипатии (таблица 4), возраста (таблица 5), пола (таблица 6), стажа работы (таблица 7).

Таблица 1

Социально-психологические, медицинские, эмоциональные характеристики и качество жизни врача в зависимости от результатов теста на одиночество

	Оценка на одиночество	
	17-27 баллов (n=75 человек)	28-38 баллов (n=32)
Возраст, лет	44,44	41,56
Стаж работы, года	19,57	16,25
Возраст не помеха (баллы)	0,91	1,26
Шкала мультиморбидности (баллы)	3,33	4,45
Полипрагмазия (баллы)	2,29	3,52
Шкала Хокинса (баллы)	373,78	351,09
Качество жизни		
Физическое и психическое благополучие (баллы)	18,53	17,88
Самовосприятие (баллы)	20,44	19,72
Микросоциальная поддержка (баллы)	11,43	10,09
Социальное благополучие (баллы)	29,15	28,03

Таблица 2

Социально-психологические, медицинские, эмоциональные характеристики и качество жизни врача в зависимости от результатов теста на эмоциональное состояние

	Шкала Хокинса	
	Положительные эмоции (более 200 баллов) (n=84)	Отрицательные эмоции (менее 200 баллов) (n=23)
Физическое и психическое благополучие (баллы)	18,56	19,47
Самовосприятие (баллы)	20,38	19,48
Микросоциальная поддержка (баллы)	11,04	10,70
Социальное благополучие (баллы)	28,93	27,52
Шкала мультиморбидности (баллы)	4,13	4,35
Полипрагмазия (баллы)	2,81	3,65
Одиночество (баллы)	27,00	26,14
Возраст не помеха (баллы)	0,82	1,70
Возраст, лет	45,08	38,09
Стаж работы, года	20,24	12,52

Таблица 3

Социально-психологические, медицинские, эмоциональные характеристики и качество жизни врачей
в зависимости от результатов теста «Возраст не помеха»

	«Возраст не помеха» Менее 3 баллов (n=98)	«Возраст не помеха» Более 3 баллов (n=9)
Микросоциальная поддержка (баллы)	10,07	11,51
Физическое и психическое благополучие (баллы)	18,39	17,78
Социальное благополучие (баллы)	28,78	29,22
Самовосприятие (баллы)	19,50	20,41
Одиночество (баллы)	26,12	28,56
Шкала Хокинса (баллы)	427,50	378,11
Шкала мультиморбидности (баллы)	3,95	6,67
Полипрагмазия (баллы)	2,86	4,45
Возраст, лет	44,02	38,78
Стаж работы, года	19,04	13,56

Таблица 4

Социально-психологические, медицинские, эмоциональные характеристики и качество жизни врачей
в зависимости от результатов теста на полипатию

	CIRS-G менее 10 (3,34) (n=96)	CIRS-G Более 10 (11,73) (n=11)
Микросоциальная поддержка (баллы)	11,32	9,45
Физическое и психическое благополучие (баллы)	18,93	17,36
Социальное благополучие (баллы)	29,54	25,45
Самовосприятие (баллы)	20,51	19,55
Одиночество (баллы)	26,29	26,55
Шкала Хокинса (баллы)	433,29	376,36
Полипрагмазия (баллы)	2,63	5,00
Возраст, лет	45,83	49,27
Стаж работы, года	19,61	25,36
Возраст не помеха, (баллы)	0,93	1,73

Таблица 5

Социально-психологические, медицинские, эмоциональные характеристики и качество жизни врачей
в зависимости от результатов теста по возрасту

	Возраст		
	До 40 лет (n =41)	40-59 лет (n=44)	Более 60 лет (n=14)
Физическое и психическое благополучие (баллы)	18,29	18,59	18,36
Самовосприятие (баллы)	20,90	19,93	19,50
Микросоциальная поддержка (баллы)	11,92	11,09	10,07
Социальное благополучие (баллы)	28,45	29,52	28,21
Шкала Хокинса (баллы)	394,29	361,93	427,50
Одиночество (баллы)	25,79	26,89	25,64
Возраст не помеха (баллы)	1,21	0,96	0,5
Шкала мультиморбидности (баллы)	3,02	4,96	5,5
Полипрагмазия (баллы)	2,79	3,04	3,5

Таблица 6

Социально-психологические, медицинские, эмоциональные характеристики и качество жизни врача
в зависимости от результатов теста по полу

	Мужчины (n=17)	Женщины (n=90)
Микросоциальная поддержка (баллы)	11,00	11,03
Физическое и психическое благополучие (баллы)	18,24	18,36
Социальное благополучие (баллы)	27,06	29,14
Самовосприятие (баллы)	19,65	20,33
Одиночество (баллы)	25,82	26,42
Шкала Хокинса (баллы)	355,00	369,56
Шкала мультиморбидности (баллы)	3,65	4,28
Полипругмазия (баллы)	2,53	3,08
Возраст не помеха (баллы)	0,94	1,02
Возраст, лет	45,06	43,3
Стаж работы, года	18,94	18,51

Таблица 7

Социально-психологические, медицинские, эмоциональные характеристики и качество жизни врача
в зависимости от результатов теста по стажу работы

Стаж работы, лет	До 10 лет (n=24)	10-15 лет (n=32)	16-20 (n=11)	Более 20 (n=43)
Микросоциальная поддержка (баллы)	11,38	11,19	10,91	10,77
Физическое и психическое благополучие (баллы)	18,33	17,78	18,64	18,47
Социальное благополучие (баллы)	29,13	28,31	30,64	28,93
Самовосприятие (баллы)	21,04	20,13	20,27	19,67
Одиночество (баллы)	26,38	26,19	26,73	26,53
Шкала Хокинса (баллы)	320,00	349,38	435,91	381,86
Шкала мультиморбидности (баллы)	2,54	3,69	2,73	5,84
Полипругмазия (баллы)	2,79	2,81	2,18	3,42
Возраст не помеха (баллы)	1,04	1,22	0,73	0,93

Обсуждение.

По результатам теста на одиночество не было ни одного человека, который бы не переживал одиночество (12-16 баллов). Неглубокое переживание возможного одиночества (17- 27 баллов) было выявлено у 75 человек (70,09%). Глубокое переживание актуального одиночества (28-38 баллов) было у 32 человек (29,91%). Так же не было выявлено ни одного врача с очень глубоким переживанием одиночества, погруженность в это состояние (более 38 баллов).

В целом ухудшение одной из социально-психологических, эмоциональных и медицинских характеристик закономерно приводит к ухудшению всех других изучаемых показателей. Однако есть и особенности. Так, выраженность одиночества и отрицательные эмоции в большей степени ассоциированы с небольшим стажем работы, более высокими показателями шкалы «Возраст не помеха» и полипругмазией.

Более высокие значения по шкале «Возраст не помеха» (более 3 баллов) ассоциировались с более низкими значениями по шкале Хокинса, более высокой

полиморбидностью, полипругмазией и небольшим стажем работы.

Неожиданным обстоятельством стал возраст. Хотя с возрастом увеличивается полиморбидность и полипругмазия, но это не сопровождается в пожилом возрасте склонностью к старческой астении и снижению качества жизни, и самое удивительное, эмоциональный фон в этой группе оказался самым высоким.

Выводы.

1. Здоровье врача вызывает серьезные опасения. Так, социально-психологическое состояние в 100% случаев характеризуется статусом одиночества различной степени выраженности. У каждого пятого (21,50%) врача терапевтического профиля эмоциональный статус был существенно снижен с преобладанием негативных эмоций. У 9 из 10 врачей (89,73%) имеются клинически значимые проблемы со здоровьем. А у каждого 12 (8,41%) было подозрение на синдром старческой астении.

2. С одной стороны, все социально-психологические и эмоциональные проблемы, включая возраст со-

четаются с нарастанием полипатии и полипрагмазии, что вполне логично. Но, с другой стороны, подозрение на старческую астению более выражено проявляется в группах с низким эмоциональным статусом, стажем работы до 15 лет и возрастом менее 40 лет.

3. Рост полипатии и полипрагмазии среди врачей терапевтического профиля не сопровождается парал-

лельным ростом подозрения на старческую астению.

4. Полученные данные требуют дальнейшего углубленного исследования особенностей взаимосвязи социально-психологического и эмоционального здоровья врачей и риском развития старческой астении при стаже работы до 15 лет.

Литература

1. Longevity of persons engaged in different occupations // Scientific American. – 1858. – Vol.13, №47. – P. 371.
2. Новокщенова, И.Е. Врач как человек. Здоровье врача / И.Е. Новокщенова, С.С. Абасова, Р.А. Ильчибакиева, И.С. Мухамедеева // Наука, образование, инновации: актуальные вопросы и современные аспекты : сб. ст. Международной науч.-практ. конф. – Пенза : Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2020. – С. 168-171.
3. Основные документы, сорок девятое издание (с поправками по состоянию на 31 мая 2019 г.). – Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2020. – 261 с. – ISBN 978-92-4-000058-2.
4. Guardian: сравнимо с курением 15 сигарет в день – ВОЗ признала одиночество глобальной угрозой здоровью. – Текст: электронный // RT на русском [сайт]. – URL: <https://ru.rt.com/I16fei> (дата обращения : 24.10.2024).

Сведения об авторах

Кузин Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии института дополнительного профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского 64, тел 7(351)725-26-35; электронная почта aikq74@mail.ru

Камерер Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии института дополнительного профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Электронная почта okamerer@mail.ru

УДК 615.03:614.25-02:616-036.86

Роль врача-клинического фармаколога в работе врачебной комиссии медицинской организации

Г. Г. Кетова, О. М. Шамина, И. С. Тарасова, М. М. Полинов, О. Б. Шаклеина

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

The role of a clinical pharmacologist in the work of the medical commission of a medical organization

G. G. Ketova, O. M. Shamina, I. S. Tarasova, M. M. Polinov, O. B. Shakleina

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация: *Цель работы:* проанализировать деятельность клинического фармаколога в работе врачебной комиссии медицинской организации и роль этого специалиста в управлении качеством и безопасностью медицинской помощи. *Материалы и методы:* контент-анализ нормативных документов и научных публикаций, по правовым аспектам назначения лекарственных препаратов не по инструкции, участия врачебных комиссий в обеспечении внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности; математико-статистический. *Результаты и заключение.* Проанализирована деятельность подкомиссии ВК «О рациональном использовании лекарственных препаратов» по назначению лекарственных препаратов 3-х категорий: «off-label», не входящих в Перечень ЖВНЛП и препаратов, не входящих ни в одну из категорий за 2021 – 2023 гг. Установлено, что общее количество протоколов врачебной подкомиссии за данный период увеличилось в 39,5 раз. Определен перечень наиболее часто назначаемых препаратов из каждой категории. Обоснована необходимость пересмотра законодательной базы с целью строгой регламентации перечня препаратов категории «off-label» и области их применения.

Ключевые слова: врач клинический фармаколог; врачебная комиссия; лекарственные препараты «off-label».

Abstract: *The aim of the work:* to analyze the activities of a clinical pharmacologist in the work of the medical commission of a medical organization and the role of this specialist in managing the quality and safety of medical care. *Materials and methods:* content analysis of regulatory documents and scientific publications, on the legal aspects of prescribing medicines not according to the instructions, the participation of medical commissions in ensuring internal control of the quality and safety of medical activities; mathematical-statistical. *Results and conclusions.* The activities of the VC subcommittee «On the rational use of medicines» on the prescription of medicines of 3 categories: «off-label», not included in the List of Vital and Essential Drugs and drugs not included in any of the categories for 2021 – 2023 were analyzed. A list of the most frequently prescribed drugs from each category has been determined. The need to revise the legislative framework in order to strictly regulate the list of off-label drugs and the scope of their application is substantiated.

Keywords: clinical pharmacologist; medical commission; off-label medicines.

Введение. Специальность «врач-клинический фармаколог» была введена в практическое здравоохранение нашей страны в 1997 году на основании Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 05.05.1997 № 131 «О введении специальности «Клиническая фармакология» с целью повышения качества и безопасности медицинской деятельности. Одной из главных задач врача этой специальности является обеспечение безопасности и эффективности применения лекарственных препаратов для конкретного пациента по показаниям в соответствии с его состоянием, с учетом оптимальной дозировки, способа и кратности введения.

В тоже время Федеральный Закон № 323 от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определяет, что оказание медицинской помощи пациентам должно осуществляться на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи, в которые включены только лекарственные препараты, зарегистрированные

на территории РФ.

Информация о режиме дозирования, способах введения и кратности приема, длительности применения, в соответствии с возрастом, полом, тяжестью состояния, наличием осложнений основного заболевания и коморбидной патологии, а также побочных действий, нежелательных реакций для каждого лекарственного препарата должна соответствовать его зарегистрированной инструкции по медицинскому применению или общей характеристике лекарственного препарата [1, 2, 3].

В профессиональном стандарте врача-клинического фармаколога установлено, что врач должен оказывать консультирование врачей специалистов, включая лечащего врача, по вопросам выбора и применения лекарственных препаратов с учетом взаимодействия их между собой, с другими лекарственными препаратами, с пищевыми продуктами и алкоголем [2].

Под пристальным вниманием клинического фармаколога должны находиться пациенты с нарушением

функций печени и (или) почек, лица пожилого и старческого возраста, дети, новорожденные, недоношенные дети, беременные женщины, женщины в период грудного вскармливания, пациенты с явлениями полипрагмазии и те, кому назначены лекарственные препараты без достаточного основания. Особое внимание также требуется пациентам, получающим паллиативную медицинскую помощь и тем, у кого существует риск развития нежелательных реакций и необходимость их профилактики. Приказ Минздрава № 575н подчеркивает необходимость консультации врача клинического фармаколога при назначении комбинаций лекарственных препаратов, которые могут усиливать частоту нежелательных реакций, а также при одновременном назначении пяти и более наименований лекарственных препаратов или свыше десяти наименований при курсовом лечении. Особые ситуации требуют консультации фармаколога, особенно если есть противопоказания к назначению лекарств, указанных в клинических рекомендациях и стандартах оказания медицинской помощи, либо если эффективность препаратов не доказана клиническими испытаниями.

Консультации клинических фармакологов требуются при коррекции этиотропной противомикробной терапии особенно при выявлении возбудителей, резистентных к протимикробным лекарственным препаратам, необходимости назначения антибактериальных препаратов резерва, в том числе при неэффективности ранее проводимой антибактериальной терапии.

При этом клинический фармаколог должен осуществлять выбор лекарственных препаратов и режимов их дозирования, опираясь на клинические рекомендации с учетом стандартов медицинской помощи и требований инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов. Назначение лекарственных препаратов, в инструкциях которых отсутствуют сведения о дозировании, способах введения, кратности и длительности приема у пациентов разных возрастных групп, половой принадлежности и других важных параметров, представляет серьезную проблему в практическом здравоохранении в связи с тем, что законодательство нашей страны не содержит четкой регуляции порядка назначения лекарственных препаратов не по инструкции [1].

Согласно приказу Минздрава России от 02.11.2012 № 575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «клиническая фармакология», в функции кабинета или отделения клинической фармакологии входит участие врача в работе врачебной комиссии.

В каждой медицинской организации согласно приказу Минздравсоцразвития РФ от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении Порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» должна быть создана и активно работать врачебная комиссия, согласно порядка этого приказа о создании и деятельности врачебной комиссии медицинской организации, в функции комиссии входит много вопросов связанных с рациональным использованием лекарственных препаратов.

В клинической практике часто встречаются случаи,

применения лекарственного препарата не по инструкции, получившее название «off-label». С целью рационального и безопасного назначения лекарственных препаратов этой категории в медицинских организациях издаются локальные нормативные документы, утверждающие порядок их назначения. Осуществляется их назначение по решению врачебной комиссии и врачебного консилиума с участием профильных специалистов и врача - клинического фармаколога [3]. Решение консилиума должно содержать аргументированное обоснование необходимости назначения лекарственного препарата не по инструкции с оценкой соотносимости возможного риска с ожидаемой пользой.

Решение консилиума фиксируется в медицинской документации пациента (медицинской карте пациента), получающего медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях (дневного стационара) за подписью всех членов врачебного консилиума. Для реализации данного назначения обязательным условием является взятие информированного согласия пациента или его законного представителя. В этом документе необходимо указать все сведения о возможных рисках и нежелательных реакциях, а также особенностях применения данного препарата с указанием режима дозирования, кратности приема, пути введения и т.д. Решение врачебного консилиума должно быть утверждено на заседании врачебной комиссии, в состав которой, в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации», входят председатель — главный врач или заместитель главного врача, профильные специалисты. Согласно Федерального закона 323 (Федеральный Закон № 323 от 21.11.2011 г статья 37 п. 15) «назначение и применение лекарственных препаратов и медицинских изделий, не входящих в стандарт медицинской помощи или не предусмотренных в клинических рекомендациях, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии» [12].

Врачебная комиссия, может принимать решения о назначении лекарственных препаратов, которые не входят в соответствующие клинические рекомендации и стандарт оказания медицинской помощи, а также назначать лекарственные препараты по торговым наименованиям при наличии медицинских показаний и в случаях индивидуальной непереносимости или при наличии жизненных показаний [5, 8]. Назначение лекарственного препарата, который не зарегистрирован в РФ, регламентируется Приказом Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 № 494 [4].

Учитывая наличие в медицинской организации такого специалиста как врач клинический фармаколог, имеющий компетенции в рациональном персонализированном назначении лекарственных препаратов, он может быть включен в состав врачебной комиссии. Он обязан осуществлять контроль за применением лекарственных препаратов, назначенных не по показаниям, а также лекарственных препаратов, эффективность ко-

торых не доказана в клинических исследованиях [3].

В полномочия врачебной комиссии не входит принятие решений о назначении лекарственных препаратов не по инструкции, но в медицинской организации в соответствии с локальными нормативными документами эта функция часто выполняется именно комиссией.

Цель работы: проанализировать деятельность клинического фармаколога в работе врачебной комиссии медицинской организации и роль этого специалиста в управлении качеством и безопасностью медицинской помощи.

Материалы и методы: контент-анализ нормативных документов и научных публикаций, по правовым аспектам назначения лекарственных препаратов не по инструкции, участия врачебных комиссий в обеспечении внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности; математико-статистический.

Результаты исследования.

В клинике ЮУГМУ для эффективной работы созданы подкомиссии ВК. Лекарственным обеспечением и рациональным применением лекарственных препаратов занимается подкомиссия ВК «О рациональном использовании лекарственных препаратов». Было разработано положение о подкомиссии, основные локальные документы (образцы: направления в подкомиссию, выписка из протокола, протокол заседания) с 2023 года они полностью оформляются в МИС «БАРС». Подкомиссию возглавляет зав. отделением клинической фармакологии, в нее входят врачи-клинические фармакологи, провизор отделения и заведующие клиническими отделениями.

В функции подкомиссии внесено рассмотрение вопросов и оформление протоколов на назначение лекарственных препаратов категории «off-label», и:

- оценка качества медицинской помощи в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, на основе клинических рекомендаций и с учетом стандартов медицинской помощи;
- оценка качества и безопасности, обоснованности и эффективности назначения лекарственных препаратов и использования медицинских изделий, а также обеспеченность больницы лекарственными препаратами и медицинскими изделиями.

И может также входить оценка качества и безопасности медицинской помощи во всех случаях внутрибольничного инфицирования и осложнений, вызванных медицинским вмешательством [7].

Исследование Н.Е. Кучина, Ю.А. Тюкова [9], направленное на определение роли и места врачебной комиссии в управлении качеством и безопасностью

медицинской деятельности в Челябинской области, показало, что за период с 2015 по 2021 гг. количество проведенных в медицинских организациях заседаний врачебной комиссий увеличилось в год на 61,9 %.

Анализ распределения нагрузки на врачебные комиссии выявил, что наибольшая нагрузка падает на контроль экспертизы временной нетрудоспособности, затем на комиссию по выписке льготных лекарственных препаратов (ЛП); по рациональному назначению ЛП и изделий медицинского назначения.

Нами была изучена работа подкомиссии ВК «О рациональном использовании лекарственных препаратов» за последние три года (2021, 2022, 2023). Были проанализированы протоколы подкомиссии, большее количество протоколов содержало, обоснование назначения лекарственных препаратов категории «off-label». Основными критериями обоснованности данной группы лекарственных препаратов были:

1. Наличие лекарственного препарата в клинических рекомендациях, при противопоказаниях его применения у конкретного пациента.
2. Наличие тяжелого, жизнеугрожающего или ухудшающего качество жизни заболевания.
3. Отсутствие разрешенного к применению ЛП или повторяющийся неблагоприятный исход применения разрешенных препаратов.
4. Отсутствие альтернативных способов лечения, предписанных для конкретного состояния.
5. Не предусмотренное инструкцией применение поддерживается серьезным доказательством в научной литературе.
6. Наличие установленных способов отчетности о неблагоприятных явлениях и реакциях, связанных с не предусмотренным инструкцией применением.

Лекарственные препараты, рассмотренные на заседании подкомиссии ВК, были распределены на 3 категории: препараты, не входящие в Перечень ЖВНЛП; препараты категории «off-label»; препараты, не входящие в Перечень ЖВНЛП, а также категории «off-label». Также оценили количество протоколов и клинических отделений, оформивших направления в подкомиссию ВК по рациональному назначению лекарственных препаратов.

Согласно проведенному анализу, в период с 2021 по 2023 год количество протоколов врачебной подкомиссии по рациональному назначению лекарственных препаратов, а также их количество в отдельных категориях существенно изменилось (таблица 1):

Как видно из таблицы, общее количество прото-

Таблица 1

Количество протоколов врачебной подкомиссии по рациональному назначению лекарственных препаратов

Категории ЛП	2021 год	2022 год	2023 год
Препараты, не входящие в Перечень ЖВНЛП	37	355	1003
Препараты категории «off-label»	52	659	2439
Препараты, не входящие в Перечень ЖВНЛП, а также категории «off-label»	10	213	467
Общее число протоколов за год	99	1227	3909

колов врачебной подкомиссии за данный период увеличилось в 39,5 раз. В наибольшей степени возросло за этот период количество протоколов по назначению лекарственных препаратов категории «off-label» (в 46,9 раза). Количество протоколов для препаратов, не входящих в перечень ЖВНЛП, к 2023 году стало больше в 27,1 раза. Число протоколов для препаратов, не входящих ни в ту, ни в другую группы, тоже увеличилось в 46,7 раза, но они составили всего 5,0 – 6,0% от всех протоколов за эти годы.

Представленные количественные данные свидетельствуют о том, что с каждым годом врачам всех специальностей все чаще приходится назначать лекарственные препараты категории «off-label» и препараты, не входящие в Перечень ЖВНЛП, что может быть обусловлено активной разработкой новых препаратов, которые не успевают включать в клинические рекомендации, стандарты оказания медицинской помощи или задерживают публикацию обновленных клинических рекомендаций.

При назначении лекарственных препаратов, не входящих в Перечень ЖВНЛП, и/или категории «off-label», лечащие врачи должны оформить направление на врачебную комиссию (подкомиссию ВК) по рациональному назначению лекарственных препаратов, обосновав в нём назначение данного препарата для конкретного пациента, основываясь на клинических рекомендациях по данной нозологии и Распоряжении Правительства РФ от 16 мая 2022 года № 1180-р [10], в отношении взрослых. Направления в отношении детей основываются на клинических рекомендациях и Федеральном законе «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 30.12.2021 № 482-ФЗ [11].

Сравнительная характеристика препаратов категории «off-label», в разные годы на основании протоколов врачебной комиссии показала существенное увеличение их ассортимента. В 2021 году наиболее часто оформляемыми направлениями в подкомиссию ВК при назначении лекарственных препаратов категории «off-label» были: Цианокобаламин (в отделении патологии беременных) и Алтеплаза (в отделении сосудистой хирургии). Доля этих препаратов составила вместе 79%.

В 2022 году из препаратов категории «off-label» самыми часто назначаемыми стали: Алтеплаза, Цианокобаламин, Кетопрофен, Дексаметазон, Рокурония бромид, Нифедипин, Магния сульфат, назначаемых в отделениях беременных и рожениц и в отделении патологии беременности. Доля этих препаратов составила 90%.

Согласно данным о препаратах категории «off-label», в 2023 году чаще остальных назначались: Алтеплаза, Кетопрофен, Дексаметазон, Кофеин, Эпоэтин альфа, Меропенем, Рокурония бромид, Нифедипин, Магния сульфат, Мизопростол, Азитромицин, Зидовудин, Клиндамицин, Железа (III) гидроксид полимальтозат, Цефотаксим/Сульбактам, Цетиризин, Декстрола. Доля всех перечисленных препаратов составила 94,4 %. В таблице представлены лекарственные препараты и количество оформленных на них протоколов ВК (таблица 2).

Назначались лекарственные препараты в основном в отделениях патологии беременности, отделении для беременных и рожениц, отделении патологии новорожденных и недоношенных детей, в отделении реанимации и интенсивной терапии, в связи с тем, что в инструкциях на эти лекарственные препараты имеются ограничения применения у беременных, рожениц и новорожденных.

Аналогичная динамика свойственна и для лекар-

Таблица 2

Препараты, чаще остальных назначаемые «off-label» в 2023 году

Наименование препарата	Общее число протоколов	% протоколов от общего числа
Кетопрофен	824	33,8%
Дексаметазон	416	17%
Железа (III) гидроксид полимальтозат	129	5,3%
Алтеплаза	110	4,5%
Нифедипин	100	4,1%
Цетиризин	93	3,8%
Кофеин	85	3,5%
Магния сульфат	80	3,3%
Клиндамицин	68	2,8%
Цефотаксим/Сульбактам	65	2,6%
Декстрола	55	2,2%
Эпоэтин альфа	48	1,9%
Меропенем	48	1,9%
Рокурония бромид	45	1,8%
Азитромицин	27	1,1%
Мизопростол	23	0,9%
Зидовудин	23	0,9%
Другие препараты	200	5,6%

ственных препаратов, не входящих в Перечень ЖВНЛП. В 2021 году были оформлены протоколы на 4 препарата (Мифепристон, Апрепитант, Индоцианин зелёный, Торасемид). Это были, в основном, препараты, назначенные в женской консультации для прерывания беременности на поздних сроках по медицинским показаниям при аномалии развития плода, в отделении онкологии — в качестве терапии сопровождения и в качестве диагностического препарата для проведения метода послеоперационной оценки функционального состояния, а также в отделении кардиологии — для специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности. Вместе они составили 86% от общего количества протоколов.

В 2022 году самыми часто назначаемыми препаратами, которые не входят в Перечень ЖВНЛП, стали Торасемид, Домперидон, Рифаксимин, Фозиноприл, Поливитамины (ТН Солувит Н детский и ТН Виталипид Н детский). Таких протоколов было оформлено в количестве 355, назначались они в основном в кардиологическом и терапевтическом отделениях.

В 2023 году число протоколов, оформленных на препараты, не входящие в Перечень ЖВНЛП возросло до 1003. Это были препараты: Торасемид, Домперидон, Цефепим/Сульбактам, Поливитамины (ТН Солувит Н детский и ТН Виталипид Н детский), Мифепристон, Надропарин кальция, Мелоксикам, Витамин Е, удельный вес составил 89%. Назначались они в кардиологическом, терапевтическом отделениях, в отделениях патологии беременности, патологии новорожденных и недоношенных детей.

Проведённый анализ протоколов врачебной комиссии Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ по рациональному назначению лекарственных средств показал рост популярности препаратов, не входящих в Перечень ЖВНЛП, и препаратов категории «off-label» среди разнопрофильных специалистов. Это указывает на их эффективность при различных нозологиях, но также подчеркивает необходимость грамотного контроля и консультирования со стороны клинических фармакологов, которые могут оценить риски и обоснованность применения таких препаратов.

Проблема использования лекарственных препаратов категории «off-label» многогранна и затрагивает социальные, профессиональные, деонтологические и правовые аспекты, требуя решения на государственном уровне. Необходим пересмотр законодательной базы, регулирующей вопросы назначения лекарственных препаратов не по инструкции, чтобы минимизировать риски необоснованного применения, которое может привести к неблагоприятным исходам. Для предотвращения этих ситуаций важно, чтобы список препаратов категории «off-label» и область их применения строго регламентировались, а их назначение было обусловлено только жизненными показаниями, индивидуальной непереносимостью или отсутствием других доказанных методов лечения. Без участия клинических фармакологов, обладающих необходимыми знаниями и опытом, обеспечить безопасность такой практики невозможно.

Заключение. Таким образом, учитывая, что в функции врачебной комиссии входит решение большого количества вопросов по рациональной и безопасной фармакотерапии, специалист врач-клинический фармаколог крайне востребован. Однако, несмотря на очевидную необходимость наличия в медицинской организации специалиста клинического фармаколога, не все руководители осознают важность этой специальности, что порождает проблемы в клинической фармакологии и снижает качество медицинской помощи.

Литература

1. Приказ Минздрава России от 02.11.2012 № 575н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “Клиническая фармакология”» (зарегистрировано в Минюсте России 20.12.2012 № 26215).
2. Приказ об утверждении профессионального стандарта «Врач-клинический фармаколог» № 477н от 31.07.2020.
3. Барышникова И.Н., Кетова Г.Г., Зарипова Г.Р. и др. Нормативно-правовые аспекты назначения лекарственных препаратов не по инструкции (off-label) в Российской Федерации // Клиническая фармакология и терапия. 2023. Т. 32, № 2. С. 73–79.
4. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 № 494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» (зарегистрировано в Минюсте РФ 02.09.2005 № 6972). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_55425/.
5. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 05.05.2012 № 502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (с изменениями и дополнениями от 02.12.2013). URL: <https://base.garant.ru/70190416/>.
6. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 № 785н «Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности».
7. Мендель С.А., Кузьмина Т.С., Калинина Е.А. Об организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в многопрофильном стационаре: практический опыт и проблемы // Менеджмент в здравоохранении. 2023. № 11. С. 4-9. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-11-4-9.
8. Алпатов В.Г., Батюков Н.М., Литвяков А.А. и др. Врачебная комиссия: порядок создания и деятельности на основании актуальных нормативно-правовых требований // Институт Стоматологии. 2023. № 3. С. 8-13.
9. Кучин Н.Е., Тюков Ю.А. Участие врачебной комиссии в обеспечении внутреннего контроля качества медицинской деятельности // Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 4. С. 49-57.
10. Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-р (ред. от 01.08.2023) «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению».

11. Федеральный закон «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 30.12.2021 № 482-ФЗ.

12. Федеральный Закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 № 323.

Сведения об авторах

Кетова Галина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, заведующая отделением клинической фармакологии клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Адрес : 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, телефон 8(351)721-82-44, электронная почта galina_ketova@mail.ru

Тарасова Инна Сергеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта inna@mail.ru

Шамина Ольга Маратовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, врач–клинический фармаколог отделения клинической фармакологии клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта olmashamina@gmail.com

Полинов Максим Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент, главный врач Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта polinov.2013@mail.ru

Шаклеина Ольга Борисовна, провизор отделения клинической фармакологии Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

Электронная почта shakleinaob@mail.ru

УДК 2.616-006.6-036.1:614.253.8:316.6

Рак лёгкого: эпидемиология, диагностика и профилактика (обзор литературы)**С. В. Новикова, А. В. Важенин, Ю. А. Тюков**

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

Lung cancer: epidemiology, diagnosis and prevention (literature review)**S. V. Novikova, A. V. Vazhenin, Y. A. Tyukov**

South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. По материалам ряда исследований и данным статистических сборников ведущих онкологических клиник страны в РФ ежегодно регистрируется более 60 тыс. первичных случаев рака легкого (РЛ), в том числе среди мужчин – 48 тысяч. [Злокачественные новообразования..., 2022]. Заболеваемость РЛ у мужчин превосходит заболеваемость у женщин в три раза в «грубых» показателях и в 6,3 раза в стандартизованных по возрасту. То есть в реальности у мужчин в России злокачественные новообразования (ЗНО) легкого регистрируется в шесть раз чаще, чем у женщин. **Цель работы.** Ориентировать врачей первичной медико-санитарной помощи на эпидемиологию опухолей легких, раннее выявление и верификацию диагноза с использованием возможностей новой организационной структуры – центров амбулаторной онкологической помощи. **Материал и методы.** В подготовке обзора использовано более 60 научных публикаций, посвященных, посвященных эпидемиологии, ранней диагностике, верификации и профилактике рака лёгкого, с 2019 года по настоящее время. В качестве метода обработки материала использовался контент-анализ. **Результаты и обсуждение.** В Российской Федерации ежегодный прирост ЗНО легких составляет 2,5-2,8%, около 80,0% заболеваний приходилось на мужское население. По данным Всемирной организации здравоохранения от злокачественных новообразований лёгкого в мире ежегодно умирает до 1,7 млн. человек, причём рак лёгкого является основной причиной смерти от ЗНО у мужчин. Наиболее оптимальным организационным методом ранней диагностики рака лёгкого в нашей стране и за рубежом считается массовый флюорографический скрининг населения. В настоящее время применяются инновационные неинвазивные методики верификации злокачественных новообразований лёгкого: анализ выдыхаемого воздуха с выделением биомаркеров рака лёгкого; метод масс-спектрометрии ионного циклотронного резонанса с ионизацией электрораспылением. Заключительным этапом морфологической диагностики рака лёгкого является тестирование биомаркеров злокачественной опухоли с целью определения её подтипа с и последующего адресного подбора индивидуальной цитостатической терапии. Всемирная организация здравоохранения, признавая серьезные последствия рака лёгкого для глобального здравоохранения, отвела главную роль в профилактике мер по борьбе табакокурением, раннему выявлению злокачественных новообразований и улучшению доступа к качественной онкологической помощи. **Заключение.** Анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных современному состоянию онко-эпидемиологической ситуации с раком лёгкого, его диагностики и профилактики позволяет заявить о наличии серьёзного дисбаланса между высокой заболеваемостью и смертностью и односторонности первичной и вторичной профилактики, направленной главным образом против табакокурения, при недооценке влияния профессиональных и экологических факторов.

Ключевые слова: рак легкого; ранняя диагностика; верификация; профилактика.

Abstract. Work purpose is to remind primary care physicians about epidemiology, methods of early diagnosis and verification of lung cancer and its prevention. **Material and Methods.** To write this review, 60 scientific publications on epidemiology, early diagnosis, verification and prevention of lung cancer were involved, but the article directly included information from 22 sources, of which 20 were published not earlier than 2019. The method of material processing was content analysis. **Results and discussion.** In the Russian Federation after 2020, up to 60 thousand new cases of lung cancer were registered annually (about 80% of them were among males). Up to 1.7 million people die of malignant neoplasms of the lung in the world annually, with lung cancer being the main cause of death from malignant neoplasms in men. The most optimal organizational method of early diagnosis of lung cancer is mass screening of the population with fluorography. Currently, innovative non-invasive methods of verification of malignant lung neoplasms are used: analysis of air exhaled from the lungs with the detection of biomarkers in the blood of lung cancer patients; electrospray ion cyclotron resonance ionization mass spectrometry method. The final stage of morphological diagnosis of lung cancer is the testing of biomarkers of malignant tumor to determine its subtype in order to select individual therapy for a particular patient. The World Health Organization, recognizing the serious implications of lung cancer for global health, has assigned a major role in lung cancer prevention to tobacco control, early detection of malignancies, and improved access to quality cancer care. **Conclusion.** Analysis of domestic and foreign

scientific publications devoted to the current state of oncoepidemiologic situation with lung cancer, its diagnosis and prevention allows us to state that there is a serious imbalance between high morbidity and mortality and “one-sidedness” of its primary and secondary prevention, directed mainly against tobacco smoking, with complete disregard for the factor of occupational and environmental hazards.

Keywords: lung cancer; early diagnosis; verification; prevention.

Введение. На фоне существенного роста ЗНО легких одним из ведущих факторов, обеспечивающих ранее выявление и требуемое качество медицинской помощи, являются профессиональные компетенции и онкологическая настороженность врачей первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), включая участковых терапевтов, врачей общей практики (ВОП), хирургов, да и акушеров-гинекологов.

Результаты входного контроля оценки знания, проводимого на тематических циклах повышения квалификации по онкологии свидетельствуют о неудовлетворительной осведомлённости врачей поликлинических подразделений больниц по вопросам диагностики и профилактики ЗНО [1].

Настоящая публикация открывает серию статей об эпидемиологии, диагностике и профилактике ведущих злокачественных новообразований (ЗНО) населения Российской Федерации.

Цель работы. Ориентировать врачей первичной медико-санитарной помощи на эпидемиологию опухолей легких, раннее выявление и верификацию диагноза с использованием возможностей новой организационной структуры – центров амбулаторной онкологической помощи.

Материал и методы. В подготовке обзора использовано более 60 научных публикаций, посвященных эпидемиологии, ранней диагностике, верификации и профилактике рака лёгкого за последние пять лет. В качестве метода обработки материала использовался контент-анализ.

Результаты и обсуждение.

Эпидемиология рака лёгкого. Ежегодно во всём мире в течение последнего десятилетия выявляется более 1,5 млн. новых случаев ЗНО, и 1-е место среди них занимает рак лёгкого (РЛ) с удельным весом около 13,0%. Согласно прогнозам ведущих онкологических клиник мира число заболевших РЛ к 2022 году должно было составить 2,2 млн. человек. Однако прогноз не реализовался вследствие снижения заболеваемости и росту заболеваемости раком молочной железы у женщин - 1-е место в общей структуре онкологической патологии [2].

В РФ последние пять лет ежегодно регистрировалось до 60 тыс. новых случаев РЛ, из них около 80,0% составляют мужчины. Заболеваемость РЛ у мужчин в 3 раза превышает заболеваемость женщин, а в стандартизованных по возрасту показателях - в 6,3 раза [3].

Заболеваемость РЛ по территории РФ имеет серьезные различия, так её максимальный уровень регистрируется – в Еврейской автономной области (65,6 случая на 100 тыс.), Иркутской и Сахалинской областях, соответственно 57,3 и 62,6 случая на 100 тыс. населения. Наиболее благополучная ситуация с ЗНО лёгкого отмечается в Москве (16,6 случая на 100 тыс.), и республи-

ках Северного Кавказа – Ингушетия (17,2) и Северная Осетия (19,2). При этом смертность от РЛ превышает сумму показателей смертности от ЗНО молочной и предстательной желез и колоректального рака в общей популяции населения РФ. В структуре смертности населения страны от ЗНО РЛ имеет наибольший удельный вес (17,4%) среди всех ЗНО, а в структуре смертности от ЗНО мужчин этот показатель достигает – 26,1%

Вместе с тем, увеличение продолжительности жизни населения, экологические и профессиональные факторы, распространенность курения в ближайшие десятилетия согласно прогнозам приведут к росту числа случаев РЛ [4].

От ЗНО лёгкого в мире ежегодно умирает до 1,7 млн. человек, и РЛ является основной причиной смерти от ЗНО у мужчин.

За рубежом максимальная заболеваемость РЛ у мужчин зарегистрирована в Турции (90,2 случая на 100 тыс. мужского населения), Латвии (63,5) и Белоруссии (62,7), а минимальная – в Зимбабве (10,1) и Индии (9,3). Относительно локализации патологического процесса имеются следующие данные – чаще всего развивается центральный РЛ (70,1%), в четверти случаев имеет место периферическое расположение опухоли, в остальных случаях имеет место запущенная массивная опухоль [5].

При пандемии COVID-19 в большинстве онкологических клиник мира произошло такое организационное явление как отсрочка плановой госпитализации пациентов и для радикального, и для паллиативного лечения. Причина этого заключалась в том, что ресурсы здравоохранения были перераспределены в пользу инфекционной службы.

Отсрочка плановой госпитализации пациентов привела к задержкам в сроках оказании стационарной помощи онкобольным, и в результате – к неблагоприятным исходам у этих больных, а именно к увеличению летальности на первом году с момента постановки диагноза. Неоднократно было подтверждено утверждение, что у пожилых пациентов с диагнозом РЛ на IV стадии, начавшееся лечение не позднее 2-х недель с момента верификации ЗНО, даёт вероятность 5-летней ремиссии в 50,0%, но если перенести начало лечения позже на две недели, то эта вероятность снижается на 3,0% [6].

Различные карантинные ограничения передвижения логично привели к сокращению обращаемости к онкологам, а значит и снижению регистрации РЛ. Только в первый год пандемии COVID -19 разница между зарегистрированным и прогнозируемым количеством РЛ составила 7 235 случаев. Естественно, в будущем все ЗНО лёгкого, которые были не диагностированы, конечно, будут выявлены, но вероятнее всего уже на поздних стадиях заболевания.[7].

В научных исследованиях, посвященных этиологии ЗНО лёгкого регулярно встречается мысль, что

поскольку в окружающей среде большинство канцерогенов по отдельности редко встречаются, то влияние конкретного канцерогена на возникновение РЛ весьма ограничено.

Следует говорить о сочетанном воздействии на лёгкие человека токсичных бытовых и промышленных агентов, попадающих в окружающую воздушную среду. Это и табачный дым, и радон и другие радиоактивные элементы, пылевые микрочастицы минеральных канцерогенов: асбеста, свинца, кадмия, бериллия и т. п. А так же к факторам риска РЛ следует отнести лучевую терапию других ЗНО внутригрудной локализации и ВПЧ-инфицирование [8].

Ранняя диагностика РЛ. Наиболее оптимальным организационным методом ранней диагностики РЛ считаются массовые скрининговые обследования населения с проведением флюорографии. В течение последнего столетия неоднократно предпринимались попытки совершенствовать раннее выявление РЛ с привлечением рентгенологического метода. Но, не смотря на это, ведущими методами скрининга в РФ и за рубежом так и остались – профилактическая флюорография и рентгенография, последняя трансформировалась в цифровую рентгенографию органов грудной клетки. Однако качество снимка оставляло желать лучшего [9].

Поиск повышения качества рентгеновского снимка привёл к использованию «Низкодозной компьютерной томографии» (НКТ), которая сразу показала существенную эффективность при выявлении ЗНО органов грудной клетки.

Внедрение с 2015 года НКТ в скрининг населения страны сразу дало значительную медицинскую результативность. Весомым преимуществом НКТ перед флюорографией является то, что даёт возможность ещё на ранних стадиях видеть центральный периферический РЛ.

В результате: изменилась тактика обследования населения, относящегося к группе лиц с высоким риском развития РЛ; значительно расширился перечень показаний к применению НКТ на этапе дообследования; изменилась оценка небольших очагов поражения легких. Дальнейшее совершенствование методики НКТ, а именно её сочетании с бронхоскопией, увеличило её чувствительность до 95,6%, а специфичность до 96,4%, но при [10].

Верификация и инновационные методики диагностики РЛ. В первой половине XX века в онкологической практике использовался хирургический метод верификации очаговых новообразований лёгких, а именно перкутанная трансторакальная биопсия, разработанная ещё в 1912 году. Полученный в результате операции биоматериал отправлялся на цитологическое и патоморфологическое исследования. В результате онколог получал точный диагноз. Но в последующем от данного метода пришлось отказаться не только из-за частых осложнений, но и из-за разработки неинвазивных методов диагностики РЛ [11].

В настоящее время применяются инновационные

неинвазивные методики диагностики ЗНО лёгкого: анализ воздуха, выдыхаемого из лёгких, с выявлением биомаркеров в крови больных РЛ; метод масс-спектрометрии ионного циклотронного резонанса с ионизацией электрораспылением. С помощью последнего распознается более 300 белков, двадцать из которых сигнализируют о начальных стадиях РЛ. Положительным моментом улучшающим верификацию опухоли является то, что белковые профили больных РЛ радикально отличаются от профилей других болезней легких [12].

В настоящее время в РФ исследованиями В. Б. Соколиковой и М. В. Котельниковой с соавторами положено начало исследованию наличия метастазов у больных РЛ с помощью определения маркера рапСК (+), маркёров СК7 (+) и СК20 (-). А для подтверждения диагноза НКТ дополнительно исследуют маркер TTF-1. А группа из семи маркеров: p53, HuD, NY-ESO-1, SOX2, CAGE, MAGE-A4 и GBU4-5, что перспективно по мнению авторов для использования в скрининге РЛ [13,14].

Как известно усиленная пролиферация раковых клеток создаёт гипоксию в опухолевой ткани, что запускает синтез транскрипционного фактора HIF-1 α , который в свою «курирует» транскрипцию генов и экспрессию рецептора CD 44v6, обеспечивающих функционирование раковых клеток при недостатке кислорода, через усиление выделения гиалуроновой кислоты. И вся эта триада явлений – синтез HIF-1 α , накопление гиалуроновой кислоты и рост экспрессии рецептора CD44v6 служит надежным диагностическим признаком неблагоприятного прогноза РЛ [15].

Другой инновационной диагностической методикой при подозрении на РЛ явилось исследование структуры киназы анапластической лимфомы – Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), которая служит мишенью при немелкоклеточном раке лёгкого. В настоящее время известно 27 вариантов ALK-транслокации. Согласно отечественным исследованиям частота изменений гена ALK в популяции отечественных онкобольных с немелкоклеточным раком лёгкого почти 7,0%. Современными недостатками данного метода является высокая стоимость реактивов и недостаточное количество квалифицированного персонала [16].

Заключительным этапом морфологической диагностики РЛ является тестирование биомаркеров злокачественной опухоли с целью определения её подтипа с целью подбора индивидуальной терапии конкретного больного [17].

Профилактика РЛ. Отдельных программ по профилактике РЛ на федеральном и на региональных уровнях не принималось. Вся профилактическая работа строится в рамках «Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года», утвержденной 13.11.2017 года, и региональной программы Челябинской области «Борьба с онкологическими заболеваниями» утверждённой распоряжением Правительства Челябинской области № 479-рп от 26.06.2019 года [18,19].

Профилактика ЗНО находится под постоянным контролем Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ, признавая серьезные последствия РЛ для глобального здравоохранения, отдала главную роль в профилактике РЛ мерам по борьбе с табакокурением, раннему выявлению ЗНО и улучшению доступа к качественной онкологической помощи.

В качестве эффективных мер борьбы табакокурением ВОЗ предлагает странам научно обоснованные стратегии в качестве первичной профилактики РЛ такие как: увеличение налогов на табак, полный запрет на рекламу, на стимулирование продаж и спонсорство табачных изделий, а также помещение на упаковку сигарет наглядных негативных последствий табакокурения [20].

Борьба с курением в РФ приобрела характер миссии. Ее цель – помочь людям осознать вред табакокурения, да так чтобы это дало курильщикам навсегда отказаться от табачных изделий, а остальным гражданам не стать пассивными курильщиками.

К профилактическим мероприятиям так же относятся антитабачные праздники. С 1987 года 31 мая празднуется «День борьбы с табакокурением». Третий четверг ноября с 1997 года признан «Международным днем отказа от курения». В эти дни помимо развешивания наглядной агитации по отказу от курения, организовываются консультации наркологов, как сделал первый шаг к жизни без табака и как не поддаваться соблазну затянуться табачным дымом еще раз [21].

Конечно, табакокурение является важнейшим условием возникновения РЛ, но не единственным. Поэтому ВОЗ в обязательном порядке включает в профилактику РЛ пропаганду регулярных физических нагрузок, здорового питания и сведения к минимуму воздействия экологических факторов риска через ношение индивидуальных средств защиты и совершенствование коллективных средств защиты на производстве. Кроме этого, ВОЗ настоятельно рекомендует ежегодные скрининговые мероприятия для контингентов высокого риска развития РЛ [20].

Таким образом, типичная программа **первичной профилактики РЛ** представляет собой общие рекомендации, которые нужно соблюдать всем людям, чтобы снизить риск онкологии. Вашему вниманию предлагается компиляция программ профилактики РЛ разработанных ФГБУ «Московским научно-исследовательским институтом им. П.А. Герцена», ФГБУ «Национальным медицинским исследовательским центром радиологии» и ВОЗ.

Образ жизни - нужно соблюдать следующие рекомендации:

- откажитесь от курения и алкоголя;
- укрепляйте иммунитет — контролируйте состояние здоровья, чаще бывайте на свежем воздухе, закаляйтесь;
- лечите респираторные заболевания, не допускайте появления хронических инфекций или воспалений, проходите вакцинацию для профилактики инфекций;
- при наличии фактора риска, связанного с профессией, соблюдайте технику безопасности;

- ведите активный образ жизни, занимайтесь физической культурой, уделяйте физической активности хотя бы 30 минут в день;

- контролируйте уровень стресса и психологических нагрузок;

- следите за качеством и продолжительностью сна — каждый день нужно спать не меньше 7–9 часов.

Питание – должно быть регулярным, сбалансированным, нужно придерживаться следующих рекомендаций:

- в рационе должно быть как можно больше овощей и фруктов;

- вместе с пищей нужно получать как можно больше витамина С, Е, группы В;

- каждый день нужно есть клетчатку (содержится в злаках, фруктах, овощах);

- в рационе должны быть цельнозерновые крупы, бобовые, злаки;

- источником белка может быть рыба, мясо птицы, нежирное мясо;

- нужно ограничить потребление «вредных» продуктов: жирного, сладкого, соленого, острого, копченого.

Вторичная профилактика РЛ – это меры, направленные на пресечение или ослабление уже возникшего в организме патологического процесса. К методам вторичной профилактики относятся скрининговые обследования, которые необходимы всем больным, но особенно:

- курящим, тем, кто выкуривает до 1 пачки сигарет в день, ежегодный скрининг нужен при стаже курения в 20 лет, тем кто в день выкуривает больше 2 пачек сигарет попадает в группу риска уже после 15 лет курения;

- людям старше 55 лет имеющих хронические заболевания органов дыхания или прочие хронические инфекции;

- работникам производств с вредными условиями труда при стаже работы больше 10 лет;

- гражданам, долго проживающим в районах с экологически неблагоприятной обстановкой, с сильно загрязненным воздухом.

Третичная профилактика РЛ – это меры профилактики рецидива РЛ для тех, кто уже перенес это заболевание. Они нужны, чтобы снизить риск метастазирования, а также появления других форм онкологии.

Для профилактики рецидива нужно:

- исключить курение и употребление алкоголя;

- укреплять иммунитет;

- не допускать появления острых инфекций;

- строго соблюдать рекомендации лечащего врача в период реабилитации;

- все пациенты проходят регулярные скрининговые обследования, в первые 1–2 года после операции посещать онколога нужно каждые 3–6 месяцев, затем ежегодно;

- если рак был выявлен на III или IV стадии, пациенту может быть назначена адъювантная терапия — «профилактическая» химиотерапия [20,22].

Заключение. Анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных современному состоянию онкоэпидемиологической ситуации с РЛ, его диагностики и профилактики позволит заявить о наличии серьезного дисбаланса между высокой заболеваемостью, смертностью от РЛ и односторонностью первичной и вторичной профилактики рака легкого, направленной главным образом против табакокурения,

при полном игнорировании фактора профессиональных и экологических вредностей.

Недооценка комплексного влияния факторов в возникновении РЛ вероятно является причиной поддержания высокой распространенности РЛ, не смотря на доступность современных методов ранней диагностики РЛ. Врачам ПМСП нужно смелее рекомендовать смену образа жизни и отказ от вредных привычек.

Литература

1. Ворошина Н.В. Организационные аспекты совершенствования первичной диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) визуальных локализаций в сельском муниципальном районе / Н.В. Ворошина, А.В. Важенин, А.С. Доможирова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т.75, №3. – С. 234-239.
2. Полунина В.Н., Пономарева А.А., Санников А.Л. Эпидемиология рака легких и организация оказания медицинской помощи в Курганской области/ В.Н. Полунина, А.А. Пономарева, А.Л. Санников //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. –Т. 25, №10. –С.106-111.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. – 2023. –254с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)/ под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. –2022. –252с.
5. Pyo J.S. Impacts of Outdoor Particulate Matter Exposure on the Incidence of Lung Cancer and Mortality/ J.S. Pyo, N.Y. Kim, D.W. Kang // Medicina (Kaunas). – 2022. –Vol. 58. – P.9.
6. Шуинова Е.А. Нетипичный для диагностики случай центрального рака верхнедолевого бронха слева. Клиническое наблюдение/ Е.А. Шуинова, Н.В. Черниченко, И.О. Сусарев //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. – 2022. –Т.22, №2. –С.62-72.
7. Филлон М. Показатели скрининга рака вернулись к прежнему уровню после резкого падения вызванного пандемией/ М. Филлон // A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание. – 2021. –Т.4, №3-4. –С.3-5.
8. Малащенко А.В. Радон как фактор риска развития рака лёгких/ А.В. Малащенко, Я.А. Накатис // Клиническая больница. – 2019. –Т.1, №27. –С. 6-15.
9. Pastorino, U. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy / U. Pastorino, M. Silva, S. Sestini [et al.]. // Annals of Oncology. – 2019. – Vol.30, №10. – URL : [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)60963-4/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)60963-4/fulltext) (дата обращения : 14.12.2024).
10. Kuzniewski, C.T. ACR Appropriateness Criteria® Chronic Cough / C.T. Kuzniewski, O. Kizhner, E.F. Donnelly [et al.] // Journal of the American College of Radiology. – 2021. – Vol.18, №11, suppl. – P. 305-319.
11. Шнайнер, И.В. Трансторакальная биопсия опухоли единственного функционирующего лёгкого под контролем компьютерной томографии / И.В. Шнайнер, Ю.С. Есаков, З.Г. Туквадзе // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – №11(5). – С. 60-64.
12. Мурашко, Д.И. Перспектива использования потенциально новых биомаркеров онкологических заболеваний: определение уровня HIF-1α, рецептора CD44V6 и гиалуроновой кислоты в диагностике немелкоклеточного рака легкого / Д.И. Мурашко, А.Д. Таганович, Н.Н. Ковганко // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2022. – Т.11, №1. – С. 38-47.
13. Соколик, В.Б. Роль иммуногистохимического исследования в дифференциальной диагностике плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого в операционном материале / В.Б. Соколик, М.В. Волошин, Т.О. Лаптева [и др.] // Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета: сб. материалов. – Ростов-на-Дону, 2021. – С. 153-154.
14. Котельников, М.В. Перспектива использования биомаркеров в ранней диагностике немелкоклеточного рака легкого / М.В. Котельников, А.А. Булдакова, А.И. Стуков // Вопросы устойчивого развития общества. –2022. – №6. – С. 1401-1406.
15. Таганович, А.Д. HIF-1A, рецептор CD44V6, гиалуроновая кислота – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого / А.Д. Таганович, Д.И. Мурашко, Н.Н. Ковганко [и др.] // Современные проблемы медицинской биохимии : сб. материалов Международной науч. конф., посвященной 85-летию со дня рождения профессора В.К. Кухты. – Минск, 2022. – С. 277-280.
16. Билалов, Ф.С. Распространенность ALK-транслокации у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и бронхов, проживающих на территории республики Башкортостан / Ф.С. Билалов, Л.Ю. Сарбаева, Л.Р. Ахметова [и др.] // Наука, образование и практика : 20 лет вместе : материалы науч.-практ. конф., приуроченной к 20-летию кафедры лабораторной диагностики ИДПО Башкирского государственного медицинского университета. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 6-10.
17. Шатковская, О.В. Оптимизация методов молекулярно-генетической диагностики пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого путем внедрения тестирования ROS1 в республике Казахстан / О.В. Шатковская, Д.Р. Кайдарова, М.Г. Оразалиева [и др.] // Онкология и радиология Казахстана. – 2023. – №2 (68). – С. 15-21.
18. Рак лёгкого //Информационный бюллетень ВОЗ от 26.06.2023г.. –Женева, 2023.– URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/lung-cancer> (дата обращения 14.12.2024)
19. Национальная стратегия по борьбе с онкологическими заболеваниями на долгосрочный период до 2030 года.–М., 2017.- .– URL: <https://nop2030.ru/dokumenty/natsionalnaya-strategiya-po-borbe-s-onkozabolevaniyami-na-dolgosrochnyj-period-do-2030-goda/> (дата обращения 14.12.2024)
20. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition.– WHO, Geneva, 2021.– URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348537/9789240039322-eng.pdf?sequence=1>(дата обращения 14.12.2024)

21. Чернышева Е. География табачных запретов. Мировой опыт/ Е.Чернышева //Коммерсантъ Business Guide.–2017.–№36.–С.14

22. Рак лёгкого. Вам поставили диагноз рак лёгкого.–М.,2021.– URL: <https://new.nmcr.ru/patientam/>(дата обращения 14.12.2024)

Сведения об авторах

Новикова Светлана Валерьевна, заочный аспирант кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 455000, Челябинская область, г. Магнитогорск, ул. Солнечная, дом 18, телефон +7 (3519) 58-38-38, электронная почта novikova.sv@novomed-mc.ru

Важенин Андрей Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Электронная почта apco74@chelonco.ru

Тюков Юрий Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Электронная почта tua111@rambler.ru

УДК 616.34-006.6

Результаты комбинированного лечения местно-распространенного рака толстой кишки с применением интраоперационной фотодинамической терапии

И. В. Крочек^{1,3}, Р. Д. Ибатуллин³, А. Е. Анчугова^{1,2}, А. В. Лаппа²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск, Россия

³ ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1», Челябинск, Россия

Results of combined treatment of local advanced colon cancer using intraoperative photodynamic therapy

I. V. Krochek^{1,3}, R. D. Ibatullin³, A. E. Anchugova^{1,2}, A. V. Lappa²

¹ South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russia

³ City Clinical Hospital №1, Chelyabinsk, Russia

Аннотация. Актуальность. Колоректальный рак является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в России. Для его лечения наиболее часто используется исключительно хирургический метод, но его сочетание с дополнительными противоопухолевыми методами воздействия на область операционного поля позволяет снизить риск местного рецидива и перитонеального канцероматоза. **Цель исследования.** В работе исследуется комбинированный способ лечения местно-распространенного рака толстой кишки с применением интраоперационной лазерной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотолон». **Материалы и методы.** 38 пациентов были разделены на две сопоставимые группы: в контрольную группу вошли 18 больных, которым было выполнено только хирургическое лечение, основную группу составили 20 больных, которым дополнительно проводилась интраоперационная фотодинамическая терапия. Она включала в себя: введение фотосенсибилизатора, лазерное облучение и фотодинамическую диагностику. Последняя выполнялась абсорбционным методом, реализованным в собственной установке, и использовалась для выработки тактики облучения различных тканей. **Результаты.** Полученные первичные и отдаленные результаты лечения показывают, что все показатели (кроме длительности операции) в основной группе лучше, чем в контрольной, а такие важнейшие показатели как летальность, рецидив, гнойные осложнения и стойкая ремиссия - достоверно лучше в основной группе с высоким уровнем значимости. **Выводы.** Итраоперационная фотодинамическая терапия местно-распространенного рака толстой кишки с «Фотолоном» под фотодинамическим контролем с высокой достоверностью улучшает результаты комплексного лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: рак толстой кишки; фотодинамическая терапия; фотодинамическая диагностика; лазер; спектр диффузного отражения; фотосенсибилизатор; Фотолон.

Abstract. Relevance. Colorectal cancer is one of the most common oncological diseases in Russia. For its

treatment, the surgical method is most often used exclusively, but its combination with complex antitumor methods of influencing the area of the surgical field allows to reduce the risk of sudden relapse and peritoneal carcinomatosis. **The Aim of the study.** This work studies a combined method for the treatment of locally advanced colon cancer using an intraoperative laser photodynamic therapy with the Photolon photosensitizer.

Materials and methods. 38 patients were divided into two comparable groups: the control group included 18 patients who had only surgical treatment, the experimental group consisted of 20 patients who additionally had intraoperative photodynamic therapy. PDT included: the photosensitizer injection, laser irradiation and photodynamic diagnostics. PDD was carried out by the absorption method, implemented in our own complex, and was used to develop tactics for irradiating various tissues. **Results.** The obtained primary and long-term treatment results show that all indicators (except for the duration of the operation) in the experimental group are better than in the control group, and such important indicators as mortality, recurrence, purulent complications and persistent remission are significantly better in the experimental group with a high level of significance.

Conclusion. Intraoperative photodynamic therapy of locally advanced colon cancer with Photolon under photodynamic control significantly improves the results of complex treatment of patients with this pathology.

Keywords: colon cancer; photodynamic therapy; photodynamic diagnostics; laser; diffuse reflectance spectrum; photosensitizer; Photolon.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest

Введение. По последним данным аналитического отчета МНИОИ им. П. А. Герцена колоректальный рак находится на третьем месте по распространенности онкологических заболеваний в России [1]. Для его лечения наиболее часто (в 64,9% случаев для опухолей ободочной кишки и 44,7% - для опухолей ректосигмоидного отдела и прямой кишки [1]) используют исключительно хирургический метод, но иногда удаления первичной опухоли и метастатических очагов недостаточно из-за прогрессирования опухолевого процесса. Так, по данным работ [2,3], во время операции у 12-30% больных раком толстой кишки обнаруживают местное распространение опухоли. Для снижения риска местного рецидива и перитонеального канцероматоза применяют комбинированные способы лечения, сочетающие хирургический метод с дополнительными противоопухолевыми методами воздействия на область операционного поля.

Одним из таких дополнительных методов является фотодинамическая терапия (ФДТ). Имеется большое число публикаций, описывающих единичные клинические случаи применения ФДТ в лечении колоректального рака (например, [4-10]), тогда как крупномасштабные рандомизированные контролируемые испытания не проводились. Анализ существующих исследований в соответствии с протоколом PRISMA выполнен в систематическом обзоре, недавно зарегистрированном в международном реестре [11]. Его авторы ставили целью выявить наиболее успешные схемы лечения, но столкнулись с большой вариативностью представленных в работах параметров лечения. Анализируемые исследования, среди которых была и наша статья [10], отличаются типом и дозой использованного фотосенсибилизатора (ФС), наличием или отсутствием контроля его накопления в тканях (иногда называемого фотодинамической диагностикой (ФДД)), длиной волны и световой дозой лазерного излучения, способом его доставки к опухоли. Все авторы сообщают об эффективности применения ФДТ в лечении колоректального рака, как в качестве самостоятельного метода для неоперабельных больных [4,8,9], так и в сочетании с хирургическим

методом [5,10]. Но недостаточный объем статистики и большая неоднородность параметров лечения не позволяет сделать общих выводов по поводу наилучших схем лечения. Особенно это касается выбора и применения ФС. Наиболее распространенные в России фотосенсибилизаторы хлоринового типа в данном обзоре практически не представлены, за исключением «Радахлорина» в нашей работе [10], а популярный «Фотолон», используемый в настоящей работе, не рассматривается вовсе.

Цель исследования: изучение комбинированного способа лечения местно-распространенного рака толстой кишки, сочетающего хирургический метод с интраоперационной лазерной ФДТ с ФС «Фотолон».

Материалы и методы.

1. Группы. Исследования проводились в онкологическом отделении ГКБ №1 г. Челябинска в период с 2017 по 2021 год. 38 пациентов с местно-распространенными формами рака толстого кишечника были разделены на две сопоставимые группы. Основную группу составили 20 больных (9 мужчин и 11 женщин), которым в комплексе с плановым хирургическим лечением проводилась интраоперационная ФДТ. В контрольную группу вошли 18 пациентов (7 мужчин, 11 женщин), находившихся на лечении в 2015-2016 гг., которым интраоперационная ФДТ не проводилась.

В структуре операций, выполненных пациентам обеих групп, радикальные вмешательства составили: в основной группе - 75% (15 пациентов), контрольной - 72,2% (13 пациентов), остальным пациентам сделаны условно-радикальные операции. В основной группе проводились комбинированные резекции толстой кишки с резекцией смежных структур, вовлеченных в опухолевый процесс: право- и левосторонние гемиколэктомии, резекции поперечно-ободочной кишки с лимфодиссекцией D2, брюшно-промежностные экстирпации прямой кишки с лимфодиссекцией D2. Показанием к выполнению комбинированных операций при местно-распространенных формах рака толстого кишечника считалось врастание опухоли в соседние структуры при резектабельности процесса и отсутствии множественных отдаленных метастазов. После

резекций в рамках основного этапа ФДТ производилось облучение ложа опухоли и под резецированными тканями. В контрольной группе выполнялся такой же объем оперативного вмешательства, за исключением ФДТ. Во всех операциях использовалась мультимодальная анестезия. После операций пациентам обеих групп проведены полностью идентичные схемы АПХТ FOLFOX6, FOLFIRI.

По итогам операций разгрузочные колостомы выведены у 10 пациентов (4 - в основной и 6 - в контрольной группах). Поводом для этого служили опасность нарушения кровоснабжения стенки кишки даже при незначительных проявлениях хронической кишечной непроходимости и при низко расположенных опухолях прямой кишки, особенно при травматичном этапе резекций.

Всем пациентам обеих групп проведены общеклинические исследования, эндоскопические исследования, рентгенологические исследования кишечника, с обязательными УЗИ, МРТ или КТ для оценки распространенности процесса. У всех пациентов опухолевые процессы были морфологически верифицированы. Выполнялись также фиброгастродуоденоскопия, внутривенная урография с нисходящей цистографией, по

показаниям - цистоскопия, осмотр гинеколога и уролога с целью определения характера местного распространения опухоли.

Распределения пациентов обеих групп по полу и возрасту, стадиям и локализации опухолей, вовлечению в онкологический процесс соседних органов, на которых проведены сопутствующие операции резекции, представлены в табл. 1-4.

Таким образом, распределение больных в основной и контрольной группах по полу, возрасту, стадиям и локализации опухолей, объему хирургического лечения вполне сопоставимо. Сопоставимы они и по гистологической оценке злокачественности опухолей: чаще наблюдались умеренно-дифференцированные и высокодифференцированные аденокарциномы (52,9% - в основной и 61,1% - в контрольной группах), в остальных случаях - низкодифференцированные и недифференцированные (47,1% - в основной и 38,9% - в контрольной группах).

2. ФДТ, ФС, ФДД. ФДТ проводилась пациентам основной группы и включала в себя: введение фотосенсибилизатора, лазерное облучение и ФДД (измерение уровня накопления ФС в тканях). Использовались: «Фотолон» - ФС второго поколения хлоринового типа,

Таблица 1

Пол и возраст (чел.(%))

Пол, возраст	Основная группа	Контрольная группа
Пол м/ж	9 11	7 11
40-49 лет	2 (10,0%)	2 (11,1%)
50-59 лет	3 (15,9%)	2 (11,1%)
60-69 лет	8 (40,0%)	8 (44,4%)
70-79 лет	5 (25,0%)	5 (27,7%)
80 лет и старше	2 (10,0%)	1 (5,6%)

Таблица 2

Стадии онкологического процесса (чел.(%))

Стадии онкопроцесса	Основная группа	Контрольная группа
II стадия (T3 N0 M0, T4 N0 M0)	2 (10,0%)	2 (11,1%)
III стадия (T4 N2 M0)	14 (70,0%)	13 (72,2%)
IV стадия (T1-4 N1-2 M1)	4 (20,0%)	3 (16,7%)

Таблица 3

Локализация онкологического процесса (чел.(%))

Отделы толстого кишечника/	Основная группа	Контрольная группа
Слепая кишка	1 (5,0%)	2 (11,1%)
Восходящая кишка	2 (10,0%)	1 (5,6%)
Печеночный изгиб	2 (10,0%)	1 (5,6%)
Селезеночный изгиб	1 (5,0%)	2 (11,1%)
Нисходящая кишка	1 (5,0%)	2 (11,1%)
Сигмовидная кишка	4 (20,5%)	4 (22,2%)
Ректосигмоидный отдел	6 (30,0%)	3 (16,7%)
Прямая кишка	3 (15,0%)	3 (16,7%)

Резецированные близлежащие органы, пораженные опухолевым процессом (чел. (%))

Пораженные органы	Основная группа	Контрольная группа
Мочевой пузырь, простата	4 (23,5%)	3 (16,6%)
Матка и шейка матки	2 (10,0%)	1 (5,6 %)
Придатки матки	3 (15,0%)	3 (16,6%)
Простата	1 (5,0%)	1 (5,6%)
Передняя брюшная стенка	2 (10,0%)	2 (11,1%)
Почка, забрюшинное пространство	1 (5,0%)	2 (11,1%)
Петли тонкого кишечника	5 (25,0%)	5 (27,7%)
Левая доля печени	2 (10,0%)	1 (5,6%)

имеющий высокий пик в спектре поглощения с максимумом на длине волны около 662 нм (в биоткани); диодный лазер «Лахта-Милон» (ООО «Милон-лазер»), излучающий на этой длине волны с оптической мощностью до 2,5 Вт, с доставкой излучения посредством кварцевых световодов диаметром (по сердцевине) 600 мкм; абсорбционный метод для ФДД в отражательно-зондовой схеме. Последний использует изменения в спектре диффузного отражения ткани, вызываемые накоплением в ней ФС. Пик поглощения ФС вызывает провал в спектре отражения, по которому и определяется уровень накопления.

Метод реализован в собственной установке (рис. 1а), включающей светодиодный термостабилизированный источник белого света, CCD-спектрометр «Avantes», оптоволоконный зонд диаметром 3,4 мм (рис. 1б), компьютер с управляющей и обрабатывающей программой, написанные нами с использованием динамической библиотеки функций, предоставленной производителем спектрометра.

На торец зонда выходит 5 кварц-кварцевых 600 мкм (по сердцевине) волокон: 4 осветительных, плотно расположенных, и 1 детектирующий, отстоящий от них на 1,5 мм (между краями). По первому свет от источника поступает в исследуемый объект, по второму – отво-

дится из него на спектрометр. Непосредственно измеряемый им приборный спектр сильно отличается от нужного спектра диффузного отражения света в данной геометрии (в детектирующем волокне от осветительных) из-за спектральных зависимостей излучения источника, проницаемости волокон и чувствительности спектрометра. Как результат, провал от ФС в приборном спектре почти не виден. Но он проявляется в отношении приборных спектров от исследуемой ткани и от некоторого несенсибилизированного отражателя (референса), поскольку в таком отношении указанные зависимости сокращаются, и остается чистый относительный спектр диффузного отражения. Максимально четко провал проявляется если в качестве референса взять исследуемую ткань до введения ФС. В нашем случае такой идеальный референс недоступен, и мы используем универсальные референсы, в частности, почти непоглощающий водный раствор интралипида, имеющий достаточно однородный спектр отражения. При таких референсах для применимости метода (проявления провала) дополнительно необходимо, чтобы пик поглощения ФС был достаточно узким на фоне спектра поглощения ткани. И это неплохо выполняется у хлориновых сенсибилизаторов, включая «Фотолон», что иллюстрируют (на рис. 2) реальные относительные

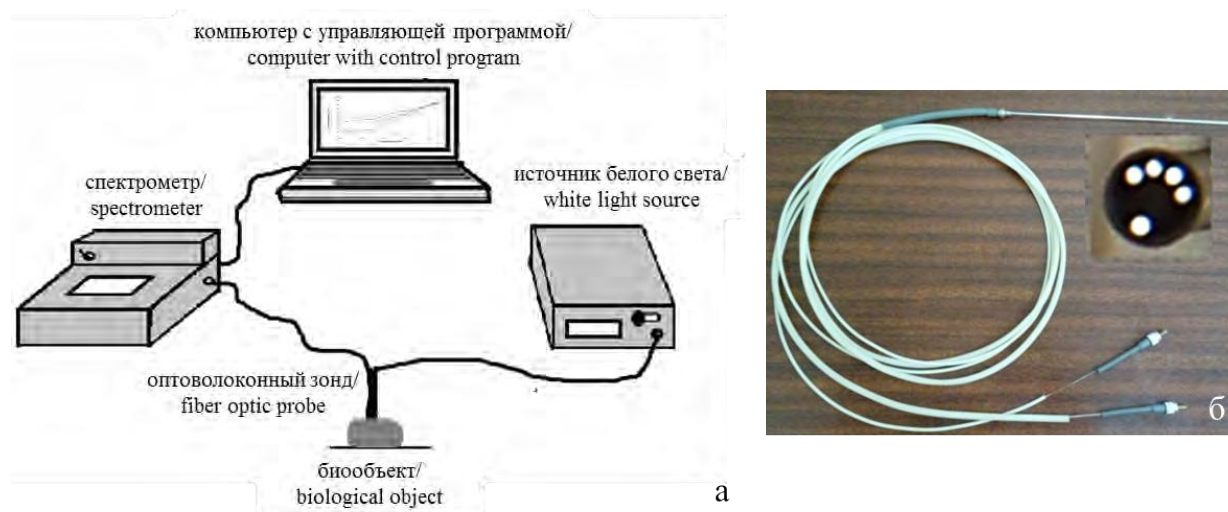


Рисунок 1. Общая схема установки для ФДД (а) и оптоволоконный зонд (б)

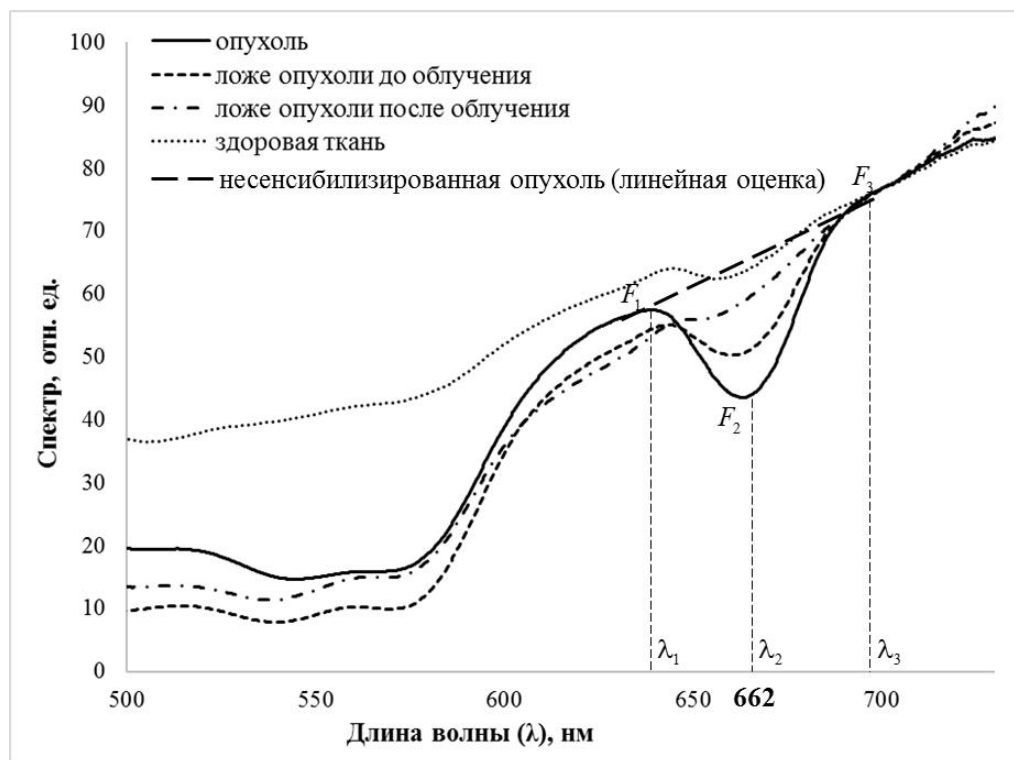


Рисунок 2. Относительный спектр отражения сенсибилизированных тканей с интралипидным референсом у пациента основной группы

спектры с реальными концентрациями «Фотолон», измеренные в процессе ФДД одного из пациентов основной группы.

Хорошо видны провалы на месте пика поглощения ФС и положительная корреляция их глубины и концентрации ФС. В качестве количественной меры этой глубины – ФС-сигнала – мы приняли величину

$$\delta = \lg \frac{F_1^{1-k} F_3^k}{F_2}, \quad k = \frac{\lambda_2 - \lambda_1}{\lambda_3 - \lambda_1}, \quad \text{где } \lambda_i - \text{длины волн,}$$

F_i – относительные спектры отражения на них. λ_2 отвечает максимуму пика поглощения ФС (662 нм), λ_1, λ_3 – границы существенного диапазона пика (эмпирические параметры метода). В ФДД с «Фотолоном»

мы принимали $\lambda_1 = 642$ нм, $\lambda_3 = 684$ нм ($k = 0,476$). В экспериментах на фантомах мы показали, что эти параметры обеспечивают прямую пропорциональность ФС-сигнала δ от концентрации ФС при всех наблюдаемых в клинике концентрациях, при этом коэффициент пропорциональности слабо зависит от типа ткани. Поэтому отношение ФС-сигналов для разных тканей близко к отношению концентраций ФС в них, и мы принимаем его как соответствующую контрастность накопления.

«Фотолон» применяли в дозе 1,0 – 1,2 мг/кг массы тела больного. Рассчитанную дозу растворяли в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно в течение 30 мин за 1 ч до начала операции. Через 2-5 ч после введения ФС и проведения основного хирургического этапа проводился сеанс поверх-

ностного лазерного облучения «ложа» опухоли вместе с зоной пораженных соседних органов, а также путей возможного метастазирования, в суммарной световой дозе 50-200 Дж/см². Длительность процедуры составляла 15-35 мин. Разброс перечисленных параметров обусловлен различными размерами «опухолевого очага», обстоятельствами операции и организационными моментами.

ФДД проводилось на трех этапах операции: 1) после достижения доступа к опухоли и региональным лимфатическим узлам (до их удаления), 2) сразу после их удаления, 3) после облучения. В первом случае измерения проводились в центре опухоли, в лимфоузлах I и II порядка, в окружении опухоли (2-3 см от края) и на здоровом участке стенки толстой кишки. Второе и третье измерения проводились в «ложах» опухоли и удаленных узлов, в не удаленных узлах, окружении и здоровых тканях.

3. Статистическая обработка результатов лечения проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2010 и StatSoft Statistica 10. Оценка достоверности различий между сравниваемыми показателями строилась с помощью критерия Стьюдента. Применялся общепринятый уровень значимости: $p=0,05$.

Результаты. Применение ФДД позволило выработать тактику облучения различных тканей во время ФДТ. На рис. 3 представлены значения контрастности накопления ФС относительно здоровой ткани для центра опухоли, её «ложа» после удаления, окружения и лимфатических узлов, осредненные по всем операциям основной группы. Видно, что в большинстве случаев уровень накопления ФС в «ложе» опухоли

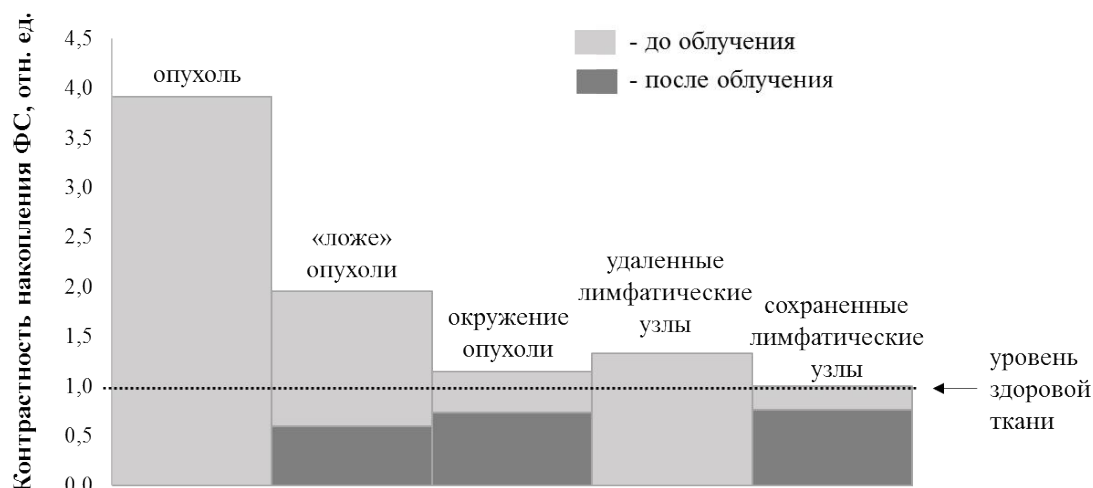


Рисунок 3. Средние значения контрастности накопления ФС в различных тканях

меньше, чем в самой опухоли до удаления, но больше в сравнении со здоровыми тканями, что может свидетельствовать о сохранении остаточных очагов раковых клеток в «ложе» опухоли и подтверждает правильность выбранной методики лечения (необходимость ФДТ). «Профилактический» сеанс облучения проводился и в тех отдельных случаях, когда накопление ФС в «ложе» опухоли было на уровне здоровых тканей. Зона окружения опухоли имела повышенную контрастность накопления ФС, что может указывать на вовлечение данных тканей в онкологический процесс и требует их облучения во время ФДТ. Среди лимфатических узлов удалению подлежали те, которые имели накопление

ФС выше уровня здоровой ткани и те, которые не имели накопления ФС, но соотносились с общепринятыми объемами лимфодиссекции D2. В контрольной группе также выполнялась общепринятая лимфодиссекция D2. Уменьшение контрастности накопления ФС после ФДТ, наблюдаемое во всех облученных тканях, связано с «выгоранием» (эффект фотобликинга) ФС, сопровождающим фотодинамическую реакцию.

Полученные первичные и отдаленные (в течение 3,5 лет) результаты лечения у пациентов с местно-распространенным раком толстой кишки представлены в таблицах 5, 6.

Несмотря на небольшую статистику наблюдений и

Таблица 5

Первичные результаты лечения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Длительность операции (часы)	3,2±1,7	2,4±0,5
Боль по ВАШ (баллы)	2,1±0,6	3,5±1,3
Восстановление перистальтики ЖКТ (сутки)	1,8±1,1	2,2±1,2
Длительность отделяемого по дренажам (сутки)	2,5±1,4	3,3±1,6
Острая задержка мочи (чел. (%))	-	2 (11,1%)
Период гипертермии (сутки)	3,2±1,6	4,1±1,4
Нагноения/серомы (чел. (%))	2 (10,0%)*	4 (22,2%)
Длительность госпитализации (сутки)	13,1±1,3*	16,4±2,3

Примечание: * достоверная разность с контрольной группой, $p \leq 0,05$

Таблица 6

Отдаленные результаты лечения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Рецидив опухоли (за 42 мес.) (чел. (%))	6 (30,0%)*	11 (61,1%)
Умерло после операции (за 42 мес.) (чел. (%))	3 (15,0%)	4 (22,2%)
Стойкая ремиссия после лечения (за 42 мес.) (чел. (%))	11 (55,0%)*	7 (38,9%)

Примечание: * достоверная разность с контрольной группой, $p \leq 0,05$

отсутствие достоверных различий между группами по целому ряду показателей, можно сделать следующие предварительные выводы:

- все показатели (кроме длительности операции) в основной группе лучше, чем в контрольной;
- важные показатели: общая и безрецидивная выживаемость и гнойные осложнения - достоверно лучше в основной группе с высоким уровнем значимости.

Обсуждение. Существенные различия в схемах лечения, особенно касающиеся выбора ФС, и отсутствие единых критериев оценки успешности лечения не позволяют провести корректное сравнение полученных нами результатов с работами других авторов. Тем не менее, тенденции на улучшение первичных результатов лечения совпадают. Например, о достоверном ($p \leq 0,05$) уменьшении длительности госпитализации, клинических симптомов и послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших ФДТ после химиотерапии, в сравнении с теми, кому ФДТ не проводилась, сообщается в работе [8]. Важно отметить, что это единственная найденная нами работа по лечению

колоректального рака с применением ФДТ, в которой производится деление пациентов на группы сравнения. Полученные результаты авторы не анализируют, но мы склонны их связывать с более быстрым купированием воспалительных изменений в зоне операции и менее интенсивным болевым синдромом у пациентов основной группы в сравнении с контрольной. Возможно, эти эффекты объясняются действием низкоинтенсивной лазерной терапии (эффект фотобиостимуляции), сопровождающей процедуру ФДТ. В пользу данного предположения говорит используемая в стоматологии методика применения ФДТ с целью уменьшения послеоперационной боли и воспалений, объясняемая фотобиостимуляционным и антимикробным эффектами от ФДТ [12, 13].

Выводы. Проведенные исследования с высокой достоверностью показывают, что применение интраоперационной ФДТ местно-распространенного рака толстой кишки с «Фотолоном» под ФДД-контролем улучшает результаты комплексного лечения пациентов с данной патологией.

Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. 239 с.
2. Хватов А. А. и др. Возможности хирургического лечения пациентов с рецидивами рака прямой кишки // Вестник хирургии имени ИИ Грекова. – 2018. – Т. 177. – №. 2. – С. 39-45.
3. Ачкасов СИ, Назаров ИВ, Сушков ОИ, Лихтер МС. Местный рецидив рака ободочной кишки: результаты лечения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №. 3. – С. 21-31.
4. Barr H, Krasner N, Boulos PB. Photodynamic therapy for colorectal cancer: a quantitative pilot study // British Journal of Surgery. – 1990. – Т. 77. – №. 1. – С. 93-96.
5. Stranadko EP, Skobelkin OK, Vorozhtsov GN et al. Photodynamic therapy of cancer: five-year clinical experience // Photochemotherapy: Photodynamic Therapy and other Modalities III. – SPIE, 1997. – Т. 3191. – С. 253-262.
6. Nakamura M, Nishikawa J, Hamabe K et al. Preliminary study of photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid in gastric and colorectal tumors // World Journal of Gastroenterology: WJG. – 2015. – Т. 21. – №. 21. – С. 6706.
7. Kawczyk-Krupka A, Bugaj AM, Latos W et al. Photodynamic therapy in colorectal cancer treatment—the state of the art in preclinical research // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2016. – Т. 13. – С. 158-174.
8. Sun B. O., Li W., Liu N. Curative effect of the recent photofrin photodynamic adjuvant treatment on young patients with advanced colorectal cancer // Oncology Letters. – 2016. – Т. 11. – №. 3. – С. 2071-2074.
9. Zhang S. Q. et al. Photodynamic therapy as salvage therapy for residual microscopic cancer after ultra-low anterior resection: A case report // World Journal of Clinical Cases. – 2019. – Т. 7. – №. 6. – С. 798.
10. Privalov VA, Lappa AV, Seliverstov OV. Clinical trials of a new chlorin photosensitizer for photodynamic therapy of malignant tumors // Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XI. – SPIE, 2002. – Т. 4612. – С. 178-189.
11. Guidolin K, Ding L, Yan H et al. Photodynamic therapy for colorectal cancer: a systematic review of clinical research // Surgical Innovation. – 2022. – Т. 29. – №. 6. – С. 788-803.
12. Alves-Silva EG, Arruda-Vasconcelos R, Louzada EV et al. The effect of photodynamic therapy on postoperative pain in teeth with primary endodontic infection // Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2022. – Т. 37. – С. 102700.
13. Coelho MS., Vilas-Boas L, Tawil PZ. The effects of photodynamic therapy on postoperative pain in teeth with necrotic pulps. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. – 2019. – Т. 27. – С. 396-401.

Сведения об авторах

Крочек Игорь Викторович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России

Адрес: 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, телефон 8 (351) 232-73-71, электронная почта igor_krochek@mail.ru

Ибатуллин Роберт Дамирович, заведующий онкологическим отделением ГАУЗ ОТКЗ «Городская клиническая больница №1 г. Челябинск»

Электронная почта 2xo@mail.ru

Анчугова Анастасия Евгеньевна, физик НОЦ «Проблемы фундаментальной медицины» ФГБОУ ВО «Южно-Уральского государственного медицинского университета» Минздрава России, старший преподаватель кафедры общей и теоретической физики ФГБОУ ВО «Челябинского государственного университета»

Электронная почта anchugova.ae@gmail.com

Лаппа Александр Владимирович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры общей и теоретической физики ФГБОУ ВО «Челябинского государственного университета»

Электронная почта lappa@csu.ru

Современные аспекты моделирования церебрального инсульта

М. В. Осиков^{1,2}, А. В. Шеломенцев^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь для ветеранов войн», Челябинск, Россия

Modern aspects of cerebral stroke modeling

M. V. Osikov^{1,2}, A. V. Shelomentsev^{1,3}

¹ South-Urals State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russia;

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

³ Chelyabinsk Regional Clinical Therapeutic Hospital for War Veterans, Chelyabinsk, Russia;

Аннотация. Моделирование церебрального инсульта играет ключевую роль в изучении механизмов патогенеза, диагностики и разработки новых высокоэффективных методов терапии. **Цель исследования** — провести критический анализ данных о методах моделирования ишемического и геморрагического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2020–2024 гг. **Результаты и выводы.** Экспериментальное моделирование церебрального инсульта включает подходы *in vitro*, *in vivo* и *in silico*. Моделирование *in vitro* позволяет изучить молекулярные и клеточные механизмы повреждения нервной ткани, но полной мере не отражает сложные межклеточные взаимодействия в ответ на действие повреждающего фактора. Моделирование *in silico* основано на методах вычислительной нейробиологии, позволяя разработать математические модели прогнозирования течения и исходов острого цереброваскулярного повреждения и изучить отдельные механизмы повреждения нервной ткани. Моделирование *in vivo* представляет экономически выгодный, высоковоспроизводимый подход, благодаря широкой доступности лабораторных животных и обеспечивает низкие финансовые затраты на их содержание. Наиболее предпочтительными моделями ишемического и геморрагического инсульта являются эндоваскулярная нитевая окклюзия средней мозговой артерии, коллагеназная и баллонная модель индукции паренхиматозного кровоизлияния, поскольку позволяют наиболее точно моделировать острое цереброваскулярное повреждение головного мозга человека на животных моделях.

Ключевые слова: ишемический инсульт; геморрагический инсульт; моделирование; эксперимент.

Abstract. Modelling of cerebral stroke plays a key role in studying the mechanisms of pathogenesis, diagnosis and development of new effective therapies. The aim of the study is to critical analysis of data on methods of modeling ischemic and hemorrhagic stroke presented in peer-reviewed sources indexed in the databases Pubmed and the Russian Science Citation Index for the period 2020-2024.. **Results and conclusions.** Experimental modeling of cerebral stroke includes *in vitro*, *in vivo* and *in silico* approaches. *In vitro* modeling allows us to study the molecular and cellular mechanisms of damage to nervous tissue, but does not fully reflect the complex intercellular interactions in response to the action of a damaging factor. *In silico* modeling is based on computational neuroscience methods, allowing to develop mathematical models for predicting the course and outcomes of acute cerebrovascular injury and to study individual mechanisms of damage to nervous tissue. *In vivo* modeling is an economically profitable, highly reproducible approach, due to the wide availability of laboratory animals and provides low financial costs for their maintenance. The most preferred models of ischemic and hemorrhagic stroke are endovascular filamentous occlusion of the middle cerebral artery, collagenase and balloon models of parenchymal hemorrhage induction, since they allow the most accurate modeling of acute cerebrovascular damage to the human brain in animal models.

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic stroke; modeling; experiment.

В настоящее время инсульт является ведущей причиной смертности и инвалидизации населения во всем мире [1]. В РФ на протяжении последних 5 лет регистрируется 450 тыс. случаев инсульта в год, что значительно превышает показатели развитых стран, при этом 70% случаев приходится на долю ишемического инсульта (ИИ), остальные 30 % случаев составляют геморрагический инсульт (ГИ) [2]. Патогенез ИИ включает оксидативный стресс, развитие глутаматергической эксайтотоксичности и нейровоспаления в условиях

первичной острой ишемии головного мозга, обусловленной окклюзией церебрального сосуда [3]. В основе патогенеза ГИ лежит сдавление нервной ткани головного мозга кровью излившейся из поврежденного сосуда с формированием очага вторичной острой ишемии и диффузного церебрального ангиоспазма [4]. Тяжесть патохимических реакций в очаге повреждения нервной ткани при ГИ усугубляет избыточное накопление ионов Fe³⁺, которые оказывают прямое цитопатическое действие на нейроны головного мозга и выступают в

качестве индукторов оксидативного стресса в очаге повреждения [5]. Диагностика ИИ и ГИ основывается на клиническом осмотре пациента с исследованием неврологического статуса, использовании методов нейровизуализации, а также применении лабораторных методов исследования, отнимая значительную часть времени для оказания высокотехнологичной медицинской помощи [6]. Лечение ИИ базируется на методе реканализации окклюзированного церебрального сосуда, включая тромболитическую терапию и тромбоэкстракцию, восстановление метаболических процессов в ишемизированной нервной ткани путем применения терапии, направленной на нейропротекцию [6]. Использование данных методов лечения ИИ достаточно часто сопровождается геморрагической трансформацией очага ишемического повреждения и побочными эффектами от терапии, направленной на нейропротекцию [7].

Лечение ГИ основано на оказании экстренной нейрохирургической помощи, включая удаление сформировавшейся гематомы, проведение шунтирующих операций, направленных на разрешение острой окклюзионной гидроцефалии и купирования отека головного мозга [5]. Применение оперативных методов лечения приводит к высокой травматизации пациента и частым инфекционным осложнениям, снижая качество оказания медицинской помощи и реабилитационный потенциал пациентов [8, 9].

Создание и применение экспериментальных моделей острых цереброваскулярных заболеваний *in vitro*, *in vivo*, *in silico* позволит разработать новые, высокоэффективные, патогенетически обоснованные методы диагностики и лечения ИИ и ГИ [10]. Моделирование ИИ включает формирование глобальной и фокальной острой ишемии головного мозга (ОИГМ). Фокальная модель ОИГМ занимает лидирующую позицию в изучении патогенеза и разработки новых принципов диагностики и лечения ИИ, в связи с высокой частотой встречаемости у человека [10]. Экспериментальные модели ГИ включают создания паренхиматозного и субарахноидального кровоизлияния, наиболее часто встречающихся в клинической практике [9]. Применение экспериментальных моделей инсульта позволило на доклиническом этапе выявить маркеры для ранней лабораторной дифференциальной диагностики ИИ и ГИ. Так, в исследовании, выполненном на крысах, продемонстрировано, что повышение концентрации в плазме крови глиального кислого фибриллярного белка (GNF) соответствовало ГИ, напротив повышение концентрации микро - РНК (miRNAs) соотносилось с ИИ. Уровень miRNAs коррелировал с объемом повреждения нервной ткани [11, 12]. Несмотря на значительный объем представленных моделей ИИ и ГИ в научной литературе, сохраняются трудности в выборе наиболее оптимальной модели, которая бы полностью соответствовала ишемическому и геморрагическому повреждению ткани головного мозга человека.

Цель работы – провести критический анализ данных о методах моделирования ишемического и гемор-

рагического инсульта, представленных в рецензируемых источниках, индексированных в базах данных Pubmed и Российского индекса научного цитирования за период 2020–2024 гг.

1. Моделирование инсульта *in vitro*. В основе моделирования ИИ *in vitro* лежит использование клеточных платформ, включающих первичные нейрональные клетки, органотипические клеточные культуры, иммортализованные клеточные линии и 3D модели клеток человека и грызунов [12]. Применение монокультур клеток, таких как клетки -предшественники коры головного мозга, позволяет изучить специфические изменения клеточного метаболизма под действием кислородно-глюкозной депривации и выявить основные патогенетические мишени для разработки новых терапевтических подходов, однако не дает полной информации о сложной ответной реакции нервной ткани на действие повреждающего фактора, при этом отнимает значительное количество времени для достижения «чистоты» клеточных культур [11]. Использование иммортализованных клеточных линий, таких как НМО6 и NT2 позволяет производить анализ генетических изменений в клетках на действие кислородно-глюкозной депривации, обеспечивает высокую воспроизводимость, обусловленную выраженным пролиферативным потенциалом данных клеточных культур. Ограничение применения представленных клеточных линий для изучения церебрального инсульта связано с невозможностью всестороннего исследования межклеточных взаимодействий в ответ на деструктивное влияние причинного фактора [13]. Применение 3D моделей наиболее полно воспроизводит клеточную топологическую организацию отдельных областей головного мозга, которая в наибольшей мере соответствует нервной ткани живого организма. Однако длительное культивирование и низкий пролиферативный потенциал используемых клеточных культур существенно ограничивают применение данной модели в широкой научно-исследовательской практике [14].

В ряде исследований для изучения ответной реакции нервной ткани на повреждение применяются органотипические срезы анатомических структур головного мозга животных, в частности гиппокампа, позволяя изучать нейронально-глиальное взаимодействие, при этом длительное культивирование полученной нервной ткани, сопровождается индукцией эпилептиформной активности, которая соответствует пароксизмальной активности при посттравматической эпилепсии. Использование клеточных культур может служить репрезентативной моделью для изучения каскада патохимических реакций при церебральном инсульте, однако в полной мере не отражает механизмы ответной реакции клеток и межклеточного взаимодействия на повреждающие действие [15].

2. Моделирование инсульта *in vivo*. В качестве животных моделей, применяемых для моделирования ИИ, наиболее часто используются линейные крысы и мыши, благодаря анатомо-физиологической схожести строения и хода церебральных сосудов с сосудами

головного мозга человека, а также высокой воспроизводимостью и низкими экономическими затратами [13]. Использование линии крыс со спонтанной гипертензией и склонностью к инсульту (SHRSP) является наиболее оптимальным в связи с низкой резистентностью нейронов головного мозга к гипоксии и сниженной активностью астроцитарной глии, участвующей в трофическом обеспечении собственно нейрональных клеток. Продемонстрировано, что синтез нейротрофического фактора роста нейронов (BDNF) астроцитами в ответ на острую ишемию был значительно ниже у крыс линии SHRSP по сравнению с крысами линии Вистар-Киото [14, 15]. Использование животных моделей позволяет изучить тяжесть повреждения нервной ткани головного мозга в зависимости от особенностей коллатерального церебрального кровотока. В исследовании, выполненном на трансгенных мышцах линии CNG-B6 с отсутствующей на коротком плече 7 хромосомы детерминанты коллатеральной протяженности-1, наблюдалось формирование обширного очага ишемического повреждения в сравнении с контрольной группой в связи с более низкой разветвленностью коллатеральной сети церебральных сосудов [16]. В другом исследовании, выполненном на линии трансгенных мышей линии ERK2, показано, что сверхэкспрессия ERK2 нейронами головного мозга в ответ на острую ишемию приводила к развитию диффузного ангиоспазма с ингибированием коллатерального церебрального кровотока, тем самым потенцируя оксидативный стресс и индуцируя митохондриальный путь апоптоза в интактных зонах головного мозга [17]. Использование животных моделей обеспечивает высокую воспроизводимость, возможность сопоставления клинических проявлений ОИГМ с морфологическими и инструментальными изменениями в ткани головного мозга, однако геномные и фенотипические различия животных и человека резко ограничивают использования данных подходов в качестве «золотого стандарта» изучения ИИ.

2.1. Модели фокальной острой ишемии головного мозга. Наиболее часто для моделирования ИИ используют окклюзию средней мозговой артерии (СМА) в связи с наиболее частой встречаемостью острых нарушений мозгового кровообращения у человека в пределах сосудистого бассейна СМА. Выделяют пять основных методов моделирования ОИГМ в пределах СМА: эндоваскулярная нитевая окклюзия, транскраниальная окклюзия, эмболическая окклюзия, модель фототромбоза и окклюзия эндотелием-1 [14, 17].

2.1.1. Эндоваскулярная нитевая окклюзия средней мозговой артерии. Наибольшую популярность в моделировании ИИ приобрела одномоментная монофиламентная окклюзия СМА, обеспечивающая формирование ОИГМ в пределах коры и подкорковых структур головного мозга, обладающая достаточно простой техникой оперативного вмешательства и низкой травматизацией животного [18]. Методика основана на введении монофиламентной нити с нейлоновым наконечником в просвет СМА путем пункции внутрен-

ней сонной артерии животного и последующей обратимой или необратимой окклюзией СМА. Применение обратимой нитевой окклюзии СМА позволяет изучить патохимические события в ткани головного мозга развивающиеся в ответ на действие реперфузии, а необратимая окклюзия СМА дает возможность сопоставлять тяжесть неврологического дефицита и прогнозировать исходы длительной ОИГМ в зависимости от вовлечения основных анатомо-функциональных структур головного мозга в патогенез ишемического повреждения нервной ткани [14]. Методика достаточно проста, характеризуется низким травматизмом животных, но часто сопровождается геморрагическими осложнениями, связанными с разрывом сосуда вследствие несоответствия диаметра СМА и размеров окклюдировочного наконечника [19].

2.1.2. Транскраниальная модель окклюзии средней мозговой артерии. Транскраниальная модель окклюзии СМА предполагает формирование трепанационного отверстия в черепе животного с дальнейшей перевязкой или одномоментной диатермокоагуляцией дистальных ветвей СМА и формированием очага ишемического повреждения в пределах коры головного мозга. Данная модель позволяет сопоставить клинические проявления неврологического дефицита с вазотопикой сосудистой системы животных [15, 20]. Однако значительная интраоперационная травматизация животных, развитая коллатеральная церебральная сосудистая сеть и высокий риск постоперационных инфекционных осложнений у животных ограничивают повсеместное применение данной модели в изучении ИИ [21].

2.1.3. Эмболическая модель окклюзии средней мозговой артерии. Эмболическая окклюзия СМА предполагает использование спонтанно образующегося тромба из аутологической крови животного или локальное введение тромбина с целью формирования тромба в просвете сосуда. Данная модель в значительной мере соответствует ИИ человека, она в точности воспроизводит атеротромботический подтип ИИ инсульта человека, но низкая устойчивость сформированного тромба к фибринолитической системе и достаточно частая и непредсказуемая реканализация просвета сосуда ограничивают ее использование [22].

2.1.4. Фототромботическая модель окклюзии средней мозговой артерии. Модель фототромботической окклюзии СМА предполагает использование специального светочувствительного фотоокислительного красителя, который под действием проникающего транскраниального излучения подвергается полимеризации с последующим повреждением эндотелия мелких дистальных ветвей СМА и формированием необратимой окклюзии. Метод позволяет сформировать точно локализованный очаг ишемии в головном мозге с тромбом, устойчивым к фибринолитической терапии, при этом устойчивость тромбов к препаратам тромболитической терапии ограничивает применение данной модели при поиске новых методов медикаментозной реканализации поврежденного сосуда [23, 24].

2.1.5. Эндотелин-1 индуцируемая модель окклюзии средней мозговой артерии. Индуктором окклюзии СМА в данной модели выступает экзогенно вводимый пептид эндотелин-1 (ЭН-1), обладающий выраженным и длительным ангиоспастическим эффектом на церебральные сосуды. Использование данного метода позволяет контролировать длительность и тяжесть ишемии путем титрации вводимого раствора [15]. Ограничением модели является трудность формирования ограниченного участка ишемии нервной ткани, в связи с достаточно быстрым и диффузным распространением раствора ЭН-1 по сосудистой сети головного мозга животного с формированием преимущественно глобальной ишемии головного мозга [24].

2.2. Моделирование геморрагического инсульта. Моделирование ГИ включает доклинические модели parenхиматозного кровоизлияния и субарахноидального кровоизлияния, как наиболее часто встречаемые у человека. Доклинические модели parenхиматозного кровоизлияния представлены применением коллагеназы, аутологичной крови и интрасосудистым надуванием баллона; моделирование субарахноидального кровоизлияния предполагает введение аутологической крови в большие цистерны головного мозга, либо перфорацию церебральных сосудов. Наибольшее клиническую значимость приобрела модель перфорации церебрального сосуда, так как в полной мере отражает патогенетические события при разрыве аневризм головного мозга [25].

2.2.1. Коллагеназная модель parenхиматозного кровоизлияния. Коллагеназная модель parenхиматозного кровоизлияния является наиболее распространенной в связи с простотой манипуляции, низкой травматизацией животных и высокой воспроизводимостью, она также позволяет отследить осложнения антикоагулянтной терапии. Данная модель предполагает введение экспериментальному животному раствора коллагеназы в полушария головного мозга или в базальные ганглии. Коллагеназа разрушает коллаген базальной пластинки церебрального сосуда с последующим его разрывом и прогрессирующим увеличением церебральной гематомы в течение 24 часов, что соответствует патогенезу parenхиматозного кровоизлияния у человека. При этом, назначение пероральной антикоагулянтной терапии животному на фоне введенного раствора коллагеназы в полной мере моделирует геморрагические осложнения от назначаемой антикоагулянтной терапии пациентам. Введение коллагеназы приводит к разрыву множества церебральных сосудов и чрезмерному кровоизлиянию, что не соответствует реальной клинической практике. Кроме того, в ряде исследований было продемонстрировано, что раствор коллагеназы самостоятельно приводит к токсическому повреждению головного мозга экспериментальных животных, тем самым снижая валидизацию данной модели в эксперименте [26, 27].

2.2.2. Применение аутологичной крови для индукции parenхиматозного кровоизлияния. Применение аутологичной крови является одной из самых

первых способов моделирования parenхиматозного кровоизлияния в экспериментальной медицине. Данная модель предполагает забор собственной крови животного из поверхностной артерии хвоста с последующим ее стереотаксическим введением в parenхиму головного мозга. Основным преимуществом данной модели является быстрота выполнения и возможность изучения механизмов вторичной острой ишемии головного мозга без дополнительного увеличения объема гематомы во времени, а также отсутствие диффузного повреждения сосудистой сети головного мозга [28]. Стереотаксическое повреждение вещества головного мозга при введении аутокрови значительно снижает валидизацию экспериментального исследования и существенно ограничивает применение данной методики [29].

2.2.3. Баллонная модель индукции parenхиматозного кровоизлияния. Данная модель предполагает введение специального баллона в просвет церебрального сосуда с последующим его раздуванием и механическим разрывом сосудистой стенки с формированием обширной внутримозговой гематомы. Использование данной модели позволяет изучить патогенетические аспекты острой вторичной ишемии головного мозга, разработать методы экстренного оперативного вмешательства, направленные на эвакуацию больших гематом с минимальным травматизмом. Кроме того, данная модель дает возможность исследовать особенности микроциркуляции церебральных сосудов, подвергшихся длительному сдавлению. Недостатком данной модели является возможность моделирования parenхиматозного кровоизлияния только из крупных церебральных сосудов и высокая гибель животных [30, 31].

2.2.4. Модель перфорации церебральных сосудов для индукции субарахноидального кровоизлияния. Модель перфорации предполагает введение нейлоновой нити в просвет передней мозговой артерии, выбор сосуда обусловлен наиболее частым расположением аневризм в данном церебральном бассейне. Далее нейлоновая нить продвигается сквозь стенки артерии до выхода в субарахноидальное пространство головного мозга и удаляется. Применение данной методики наиболее точно моделирует кровотечение из разорвавшейся церебральной аневризмы, позволяет изучить патогенное влияние быстро прогрессирующего роста внутричерепного давления на ткань головного мозга и разработать методы интрасосудистого вмешательства для остановки церебрального кровотока. Недостатком является отсутствие контроля над сформировавшимся прогрессирующим кровотоком, достаточно быстрое попадание крови в ликворные пути спинного мозга, что в значительной мере не соответствует клинической практике у человека [32, 33].

3. Моделирование инсульта *in silico*. Математическое моделирование ИИ и ГИ основано на интеграции сложных патофизиологических механизмов с компьютерными вычислительными технологиями, включает методы моделирование с помощью обыкновенных дифференциальных уравнений (ODE), моделирование с использованием уравнений частных производных

(PDE) и гибридное моделирование [34]. ODE представляет собой наиболее распространенный и ранний метод математического моделирования патологии cerebrovasкулярной системы, позволяющий на основе полученных экспериментальных данных, механистически сконструировать и исследовать взаимодействие отдельных клеточных структур (генов, белков) или взаимодействие различных популяций клеток (нейронов, глиальных и эндотелиальных клеток) на повреждающее действие этиологического фактора [34]. Использование данного метода позволило разработать модель реакции нейрональных клеток на острую гипоксию, в основу которой заложена концепция нейро-васкулярной единицы, обеспечивающая ауторегуляцию мозгового кровотока. Использование данной модели позволяет изучать варианты изменений основных внутриклеточных сигнальных путей на действие острой гипоксии. Кроме того, использование данной модели, позволило выявить основные внутриклеточные мишени для лечения церебрального инсульта, в частности матриксные металлопротеиназы, ингибирование которых, увеличивало время резистентности нейронов к острой гипоксии [35]. Основу метода PDE составляют базовые физические принципы, такие как масс перенос и реакция - диффузия, благодаря которым разработана модель воспалительной реакции нервной ткани на изменение церебральной микроциркуляции при инсульте [35]. Было продемонстрировано, что тяжесть воспалительной реакции коррелировала с критическим уровнем гипоперфузии и с увеличением размера очага ишемического повреждения. Данное исследование заложило предпосылки для использования противовоспалительной терапии при злокачественном ИИ и обширном паренхиматозном кровоизлиянии [36]. Гибридный метод моделирования (ODE+PDE) реализован в наиболее перспективной интерактивной модели церебрального инсульта IST, включающей четыре программных блока [36]. В первый блок заложена обширная база данных анатомо-физиологического строения церебральной сосудистой сети и наиболее часто встречаемых вариантов коллатеральной сосудистой сети. Во втором блоке представлена информация о морфологической классификации тромбов и строении аневризм, особенностях метаболизма нервной ткани. Третий

блок содержит факторы риска ИИ и ГИ такие как, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз, вредные привычки и клинические проявления ГИ и ИИ. Четвертый блок позволяет объединять особенности вазотоники церебральной сосудистой сети с факторами риска и морфофункциональными особенностями тромбов и церебральных аневризм с дальнейшим проведением анализа изменений церебральной микроциркуляции и метаболизма нервной ткани в зависимости от исходных выбранных данных, а также прогнозирования тяжести повреждения, особенности клинического течения и исхода ИИ и ГИ [37,38].

Выводы:

1) Использование моделей *in vivo* позволяет изучать механизмы ишемическо-реперфузионного повреждения нервной ткани; наиболее оптимальными животными являются линейные крысы и мыши, в частности линия крыс SHRSP и линия мышей CNG-B6, так как обладают наибольшей предрасположенностью к cerebrovasкулярным заболеваниям. Предпочтительной моделью для ИИ является эндоваскулярная модель СМА, так как имеет простую технику оперативного вмешательства, низкую травматизацию и высокую воспроизводимость. Эмболическая модель имеет высокое клиническое сходство с ИИ человека, но низкую устойчивость тромба к фибринолитической терапии. Эндотелин-1-индуцированная и фототромботическая модели характеризуются техническими сложностями выполнения и ограничением изучения новых подходов к терапии ИИ. Коллагенозная модель адекватна для изучения механизмов паренхиматозного кровоизлияния, так как наиболее приближена к реальной клинической практике. Модели с использованием аутологичной крови и внутрисосудистого баллона могут рассматриваться как дополнительные модели, направленные на изучение отдельных патогенетических звеньев. Модель перфорации церебральных сосудов позволяет изучать патогенетические механизмы субарахноидального кровоизлияния.

2) Моделирование ИИ *in silico*, в частности, применение платформы IST, может служить альтернативой всем представленным моделям, поскольку способно в достаточной мере отразить патогенез инсульта.

Литература

1. Feigin V. L. et al. World Stroke Organization (WSO): global stroke fact sheet 2022 //International Journal of Stroke. – 2022. – Т. 17. – №. 1. – С. 18-29.
2. Ignatyeva V. I. et al. Social and economic burden of stroke in Russian Federation //Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova. – 2023. – Т. 123. – №. 8. Vyp. 2. – С. 5-15.
3. Qin C. et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions //Signal transduction and targeted therapy. – 2022. – Т. 7. – №. 1. – С. 215.
4. Alsbrook D. L. et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke //Current neurology and neuroscience reports. – 2023. – Т. 23. – №. 8. – С. 407-431.
5. Xiao Z. et al. Reduction of lactoferrin aggravates neuronal ferroptosis after intracerebral hemorrhagic stroke in hyperglycemic mice //Redox biology. – 2022. – Т. 50. – С. 102256.
6. Hochrainer K., Yang W. Stroke proteomics: from discovery to diagnostic and therapeutic applications //Circulation research. – 2022. – Т. 130. – №. 8. – С. 1145-1166.
7. Kim G. W., Sugawara T., Chan P. H. Involvement of oxidative stress and caspase-3 in cortical infarction after photothrombotic ischemia in mice //Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2000. – Т. 20. – №. 12. – С. 1690-1701.
8. Magid-Bernstein J. et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions //Circulation research. – 2022. – Т. 130. – №. 8. – С. 1204-1229.

9. Liu B. et al. Recent advances and perspectives of postoperative neurological disorders in the elderly surgical patients //CNS neuroscience & therapeutics. – 2022. – Т. 28. – №. 4. – С. 470-483.
10. Li Y., Zhang J. Animal models of stroke //Animal models and experimental medicine. – 2021. – Т. 4. – №. 3. – С. 204-219.
11. Arkelius K. et al. Validation of a stroke model in rat compatible with rt-PA-induced thrombolysis: New hope for successful translation to the clinic //Scientific Reports. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 12191.
12. Konduri P. R. et al. In-silico trials for treatment of acute ischemic stroke //Frontiers in Neurology. – 2020. – Т. 11. – С. 558125.
13. Chaparro-Cabanillas N. et al. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Model of Stroke //Journal of Visualized Experiments: Jove. – 2023. – №. 198.
14. Amado B. et al. Ischemic stroke, lessons from the past towards effective preclinical models //Biomedicines. – 2022. – Т. 10. – №. 10. – С. 2561.
15. Dutra B. G. et al. Thrombus imaging characteristics and outcomes in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment //Stroke. – 2019. – Т. 50. – №. 8. – С. 2057-2064.
16. Feske S. K. Ischemic stroke //The American journal of medicine. – 2021. – Т. 134. – №. 12. – С. 1457-1464.
17. Gonzalez L. F. et al. Endovascular middle cerebral artery embolic stroke model: a novel approach //Journal of neurointerventional surgery. – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. 413-413.
18. Mrosk F., Hecht N., Vajkoczy P. Decompressive hemicraniectomy in ischemic stroke //Journal of Neurosurgical Sciences. – 2020. – Т. 65. – №. 3. – С. 249-258.
19. Trotman-Lucas M., Gibson C. L. A review of experimental models of focal cerebral ischemia focusing on the middle cerebral artery occlusion model //F1000Research. – 2021. – Т. 10.
20. Sheng H. et al. A modified transcranial middle cerebral artery occlusion model to study stroke outcomes in aged mice //JoVE (Journal of Visualized Experiments). – 2023. – №. 195. – С. e65345.
21. Li G. et al. Systems-level computational modeling in ischemic stroke: from cells to patients //Frontiers in Physiology. – 2024. – Т. 15. – С. 1394740.
22. Ostrova I. V. et al. A novel thromboplastin-based rat model of ischemic stroke //Brain Sciences. – 2021. – Т. 11. – №. 11. – С. 1475.
23. Seong D. et al. Target ischemic stroke model creation method using photoacoustic microscopy with simultaneous vessel monitoring and dynamic photothrombosis induction //Photoacoustics. – 2022. – Т. 27. – С. 100376.
24. Sun Y. Y. et al. A murine photothrombotic stroke model with an increased fibrin content and improved responses to tPA-lytic treatment //Blood advances. – 2020. – Т. 4. – №. 7. – С. 1222-1231.
25. Pushie M. J. et al. Multimodal imaging of hemorrhagic transformation biomarkers in an ischemic stroke model //Metallomics. – 2022. – Т. 14. – №. 4. – С. mfac007.
26. García-Serran A. et al. Targeting pro-oxidant iron with exogenously administered apotransferrin provides benefits associated with changes in crucial cellular iron gate protein TfR in a model of intracerebral hemorrhagic stroke in mice //Antioxidants. – 2023. – Т. 12. – №. 11. – С. 1945.
27. Grisotto C. et al. High-fat diet aggravates cerebral infarct, hemorrhagic transformation and neuroinflammation in a mouse stroke model //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 9. – С. 4571.
28. Lu H. F. et al. A new central post-stroke pain rat model: autologous blood injected thalamic hemorrhage involved increased expression of P2X4 receptor //Neuroscience Letters. – 2018. – Т. 687. – С. 124-130.
29. He C. et al. Microglia in the pathophysiology of hemorrhagic stroke and the relationship between microglia and pain after stroke: a narrative review //Pain and Therapy. – 2021. – Т. 10. – С. 927-939.
30. Melià-Sorolla M. et al. Relevance of porcine stroke models to bridge the gap from pre-clinical findings to clinical implementation //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 18. – С. 6568.
31. Melià-Sorolla M. et al. Relevance of porcine stroke models to bridge the gap from pre-clinical findings to clinical implementation //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 18. – С. 6568.
32. Lei W. et al. Development of an early prediction model for subarachnoid hemorrhage with genetic and signaling pathway analysis //Frontiers in Genetics. – 2020. – Т. 11. – С. 391.
33. Yamada H. et al. Subarachnoid hemorrhage triggers neuroinflammation of the entire cerebral cortex, leading to neuronal cell death //Inflammation and Regeneration. – 2022. – Т. 42. – №. 1. – С. 61.
34. Vieira L. S., Laubenbacher R. C. Computational models in systems biology: standards, dissemination, and best practices //Current opinion in biotechnology. – 2022. – Т. 75. – С. 102702.
35. Gorick C. M., Saucerman J. J., Price R. J. Computational model of brain endothelial cell signaling pathways predicts therapeutic targets for cerebral pathologies //Journal of molecular and cellular cardiology. – 2022. – Т. 164. – С. 17-28.
36. Huang X., Hussain B., Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms //CNS neuroscience & therapeutics. – 2021. – Т. 27. – №. 1. – С. 36-47.
37. Miller C. et al. In silico trials for treatment of acute ischemic stroke: design and implementation //Computers in biology and medicine. – 2021. – Т. 137. – С. 104802.
38. Lin X., Li N., Tang H. Recent advances in nanomaterials for diagnosis, treatments, and neurorestoration in ischemic stroke //Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2022. – Т. 16. – С. 885190.

Сведения об авторах

Осиков Михаил Владимирович, ORCID ID: 0000-0001-6487-9083, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; руководитель научного отдела государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинская областная клиническая больница»
 Адрес: Россия, 454092, Челябинск, улица Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) - 262-78-23; электронная почта prof.osikov@yandex.ru

Шеломенцев Алексей Викторович, ORCID ID: 0009-0002-1710-3922, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач невролог первого отделения специалистов терапевтического профиля поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Челябинский областной клинический терапевтический госпиталь ветеранов войн»
 Электронная почта avschelomenzew18@mail.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 eagrigoricheva@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.

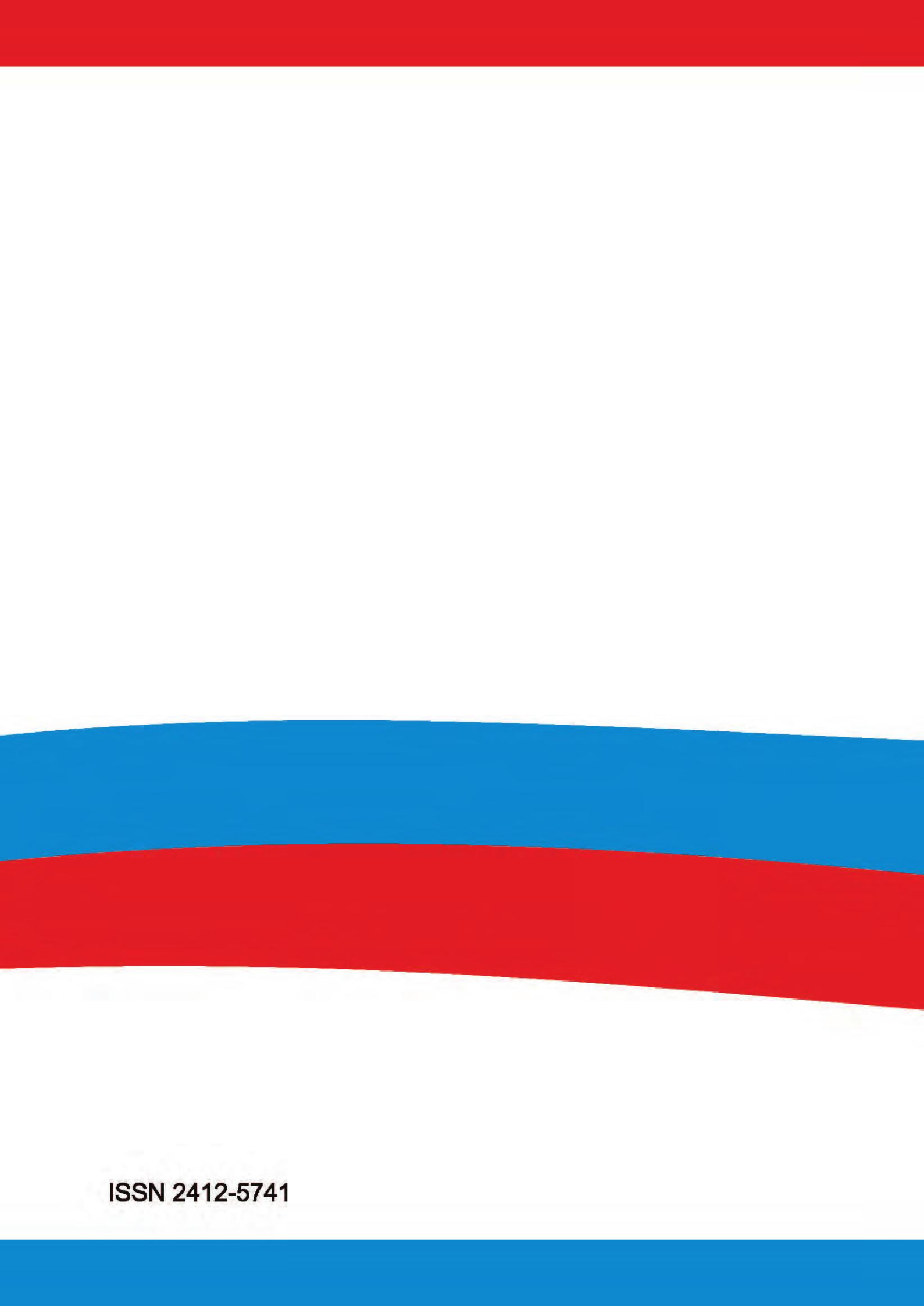
Соответственно, вам не обязательно владеть передовой техникой их «внедрения» (англ. embedding) в документы Word. Достаточно вписать рядом с заголовком иллюстрации (табл. 1, илл. 2 и т.п.) название соответствующей закладки (англ. sheet) или графика (англ. chart) в высланном вами файле Excel.

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